

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pathologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Yusuf KAPANCI

La morphométrie : Méthode d'évaluation morphologique de la fonction

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

André ZWAHLEN

de

La Chaux-de-Fonds

Thèse N° 3379

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545917_0011

UNIVERSITE DE GENEVE

Département de pathologie

FACULTE DE MEDECINE

Professeur Yusuf KAPANCI

La morphométrie : Méthode d'évaluation morphologique de la fonction

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

André ZWAHLEN

de

La Chaux-de-Fonds

Thèse N° 3379

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1974

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Yusuf Kapanci, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 29 novembre 1973

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse No 3379



Que le professeur Yusuf Kapanci veuille trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour avoir inspiré et guidé cette thèse.

Mes sincères remerciements vont au docteur André Assimacopoulos et à Mademoiselle Claire-Lise Seignemartin pour leur efficace et amicale collaboration.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION

1. Définitions
2. Historique
3. Intérêt général

II. PRINCIPES ET TECHNIQUES DE LA MORPHOMETRIE

1. Méthodes non stéréologiques
2. Principes stéréologiques fondamentaux
 - a) Réduction d'une dimension par la coupe
 - b) Paramètres morphométriques et formules stéréologiques
 - c) Principe de Delesse
 - d) Application des formules stéréologiques
3. Echantillonnage
4. Sources d'erreurs

III. MORPHOMETRIE DU POUMON NORMAL

1. Matériel et méthode
 - a) Techniques de fixation du poumon
 - b) Méthodes de morphométrie utilisées
2. Résultats (Tableau III)
3. Discussion
 - a) Discordances des résultats
 - b) Répartition volumétrique des espaces aériens
 - c) Surfaces d'échanges
 - d) Dimension et nombre d'alvéoles
 - e) Hystérèse pulmonaire
 - f) Barrière air-sang
 - g) Estimation morphométrique de la capacité de diffusion
 - h) Régulation du rapport ventilation/perfusion
 - i) Modèles de circulation pulmonaire

IV. MORPHOMETRIE DU POUMON PATHOLOGIQUE

1. Toxicité de l'oxygène sur le poumon
2. Calcinose pulmonaire
3. Emphysème
4. Hypertension pulmonaire

V. MORPHOMETRIE DU FOIE

1. Foie normal
 - a) Méthodes
 - b) Résultats (Tableau IV)
 - c) Discussion
2. Cellules hépatiques de la période périnatale
3. Induction microsomale par le phénobarbital
4. Altérations hépatocytaires dues à la cortisone

VI. MORPHOMETRIE DE L'OS

1. Méthodes
 - a) Généralités
 - b) Critères d'apposition
 - c) Critères de résorption
 - d) Techniques de préparation
2. Vieillissement osseux et ostéoporose
3. Hyperparathyroïdisme
4. Ostéomalacie
5. Problèmes de la morphométrie de l'os cortical

VII. DISCUSSION GENERALE

I. INTRODUCTION

1. Définitions

La "morphométrie", ou "mesure d'une structure", est une expression introduite par les géographes pour désigner la description quantitative d'un relief.

En biologie, on regroupe sous le terme de morphométrie toutes les méthodes qui définissent les dimensions des composants anatomiques (WEIBEL & coll., 1967). Par exemple, les mesures directes sur coupe histologique apportent des données morphométriques. Cependant ces mesures ne portent que sur des structures isolées et ne permettent de les saisir dans l'espace que si l'on pratique des coupes sériées (KRIEG, 1967).

Une solution plus simple est offerte par l'introduction en morphométrie des principes de la "stéréologie", ou "interprétation en trois dimensions des images planes" (ELIAS & coll., 1971). Basée sur des principes de probabilité géométrique (UNDERWOOD, 1969; WEIBEL & coll., 1967; ELIAS & coll., 1971), la stéréologie met à disposition des formules statistiques dont l'application permet de caractériser quantitativement les dimensions moyennes d'un ensemble de structures.

2. Historique

La stéréologie a été pratiquée il y a plus de 2000 ans par les anciens astronomes (voir ELIAS & coll., 1971). Ceux-ci tentèrent d'interpréter les oscillations apparemment irrégulières des planètes et les variations de leur éclat. Considérant la voûte du ciel comme la surface d'une sphère creuse au centre de laquelle se trouve l'observateur terrestre, ils spéculèrent que ces images correspondaient à la projection sur la voûte céleste de "corps divins", situés au-delà à de grandes

distances et se déplaçant dans des directions plus ou moins perpendiculaires. La théorie héliocentrique d'Aristarque de Samos (310-250 av. J.C.), et ses estimations de l'éloignement de la lune et du soleil, sont des exploits stéréologiques connus.

C'est en 1777 que l'idée de la probabilité géométrique fit sa première apparition, lorsque Buffon posa à l'Académie française son classique "problème de l'aiguille" (BUFFON, 1777) : "Une aiguille étant posée au hasard sur un plan où sont tracées des lignes parallèles équidistantes, quelle est la probabilité que l'aiguille intercepte une ligne ?". Les réflexions de Buffon sur ce problème (WEIBEL & coll., 1967) sont à la clé des évaluations quantitatives de structures complexes, mais il n'en avait considéré que l'aspect théorique (HAUG, 1970).

Le principe fondamental de la stéréologie fut développé en 1847 par Delesse, un géologue français (DELESSE, 1847). Désirant connaître les proportions des différents minéraux d'une roche, il démontra que la fraction de volume occupée par un composant est égale à l'aire qu'occupe ce composant sur un plan de coupe fait au hasard. Cette découverte marqua le développement d'une méthodologie utilisée surtout en minéralogie et en métallurgie (SALTIKOV, 1967; AMSTUTZ & coll., 1971). Son application en morphométrie biologique ne fut envisagée qu'un siècle plus tard, après que Chalkley eut introduit la méthode du comptage de points (CHALKLEY, 1943), et lorsque Elias suggéra que les images apparaissant sur une coupe histologique sont soumises aux lois de la probabilité géométrique (ELIAS, 1951, 1954; ELIAS & coll., 1955). Il en résulta une convergence d'intérêts (HAUG, 1956; HENNIG, 1956, 1957; WEIBEL, 1963), qui permit l'élaboration des techniques actuelles de la morphométrie.

3. Intérêt général

Pourquoi définir les structures anatomiques par la mesure de leurs dimensions moyennes ?

Les images observées par le morphologiste ne sont que des instantanés d'une situation artificielle. Comme elles sont de plus parcellaires et relativement grossières, leur interprétation est souvent subjective. En introduisant des critères quantitatifs et la possibilité d'une analyse d'ensemble, la morphométrie augmente le "pouvoir de résolution" et permet de saisir avec plus de sensibilité l'intensité des variations morphologiques.

Si cela est vrai, on doit obtenir de meilleures corrélations entre les structures observées et les fonctions qu'elles sont liées. Il deviendrait ainsi possible d'estimer certaines déviations fonctionnelles à partir de l'analyse structurale.

La morphométrie est une méthode récente et en plein développement. C'est pourquoi, après en avoir présenté les principes et techniques, nous aimerions situer ses apports et ses limites par l'analyse de la littérature sur trois organes choisis comme exemples : le poumon; le foie; l'os.

II. PRINCIPES ET TECHNIQUES DE LA MORPHOMETRIE

1. Méthodes non stéréologiques

La morphométrie stéréologique dont traite ce travail n'est pas la seule méthodologie utilisée. La "morphométrie" comprend également les techniques de mesures directes. Ces dernières sont à mettre en cause :

- Elles ne portent que sur un petit nombre de structures, souvent choisies par des critères subjectifs; par exemple, si on mesure l'épaisseur des artères pulmonaires seulement lorsque leur section est jugée transversale (WAGENVOORT, 1960).
- Elles ne suffisent pas à reconstruire les trois dimensions de l'espace à partir d'une seule coupe.
- Elles sont pratiquées suivant des critères propres à chaque groupe d'auteurs, ce qui implique autant de méthodes différentes qui expriment parfois des résultats discordants (comparer SIPERSTEIN & coll., 1968; VRACKO & coll., 1967, qui ont mesuré l'épaisseur des parois artériolaires du muscle en cas de diabète; les premiers objectivent des épaissements chez tous les diabétiques et la moitié des prédiabétiques, les seconds ne notent pas de corrélation).

Il importe donc d'analyser de cas en cas la fiabilité des études quantitatives par mesures directes.

2. Principes stéréologiques fondamentaux

a) Réduction d'une dimension par la coupe

Sur une coupe histologique optique ou électronique, chaque structure est amputée d'une dimension (n) (fig. 1) (WEIBEL, 1973 ; ELIAS & coll., 1971) :

Un volume (n^3) devient une surface (n^2).

Une surface (n^2) devient une ligne (n^1).

Une ligne (n^1) devient un point (n^0).

Un point ne se retrouve plus.

La perte d'une dimension est soumise à des lois précises de probabilité géométrique (ELIAS, 1951; 1954). L'application des formules stéréologiques qui en découlent va ainsi permettre, par la simple analyse d'un plan sectionnant au hasard un ensemble de structures, de reconstruire et mesurer celles-ci. Cette possibilité est liée à plusieurs prémisses (WEIBEL, 1973) :

- Grand nombre de structures et densité relativement grande : l'interception par le plan de section ne doit pas être un phénomène rare.
- Les paramètres seront donnés en valeurs moyennes.
- Les mesures portent sur un échantillon limité, qui devra être représentatif.
- Aucun choix ne doit intervenir dans la sélection des champs analysés.

b) Paramètres morphométriques et formules stéréologiques

Les principaux paramètres caractéristiques d'une structure :

Volume (V), Surface (S), Longueur (M), Nombre (N), ne sont pas obtenus d'emblée. Les données primaires se rapportent en effet toujours à un volume-unité de l'ensemble, par exemple un cm^3 de tissu. Elles expriment donc des densités :

- Densité de Volume (V_V) : c'est la fraction de volume occupé par les structures dans un volume-unité.
- Densité de Surface (S_V) : surface (interface) développée par toutes les structures contenues dans un volume-unité.

- Densité de Longueur (M_V) : longueur totale de toutes les structures mises bout-à-bout, contenues dans un volume-unité (HAUG, 1972).
- Densité de Nombre (N_V) : nombre de structures contenues dans le volume-unité (WEIBEL, 1967 A).

Ces densités déterminées, il suffit de les multiplier par le volume de tout le tissu analysé pour obtenir des valeurs absolues.

Le volume d'un solide peut être évalué par le principe d'Archimède, notamment par le poids du liquide déplacé par l'immersion du solide (SCHERLE, 1970).

Des informations morphométriques peuvent aussi être obtenues pour d'autres paramètres, tels que :

- Epaisseur calculée (rapport volume/surface), ou moyenne arithmétique $\bar{t}$ (WEIBEL, 1971 A).
- Epaisseur mesurée, dont la moyenne des inverses donne la moyenne harmonique $\bar{t}_h$ (WEIBEL, 1971 A).
- Courbure moyenne ($\bar{H}$) (DE HOFF, 1967, 1968; GIL & coll., 1972).
- Forme (β) (WEIBEL, 1963; HENNIG, 1967).
- Etc.

Le tableau I (UNDERWOOD, 1970) donne la liste des symboles reconnus par la Société Internationale de Stéréologie.

Les principales formules utilisées en morphométrie sont reportées sur le tableau II.

c) Principe de Delesse (1847)

Les formules stéréologiques reposent toutes sur des fondements mathématiques (UNDERWOOD, 1970; WEIBEL, 1973), qui sont dérivées du principe de Delesse :

Soit un cube-unité de tissu contenant des structures de n'importe quelle forme, distribuée au hasard, avec une densité de volume V_V (volume v des structures/volume du cube-unité). Si un plan coupe le cube, il déterminera une aire-unité, dans laquelle apparaissent les profils des structures sectionnées. La fraction de l'aire-unité occupée par les profils détermine une densité d'aire A_A , telle que :

$$A_A = V_V$$

pour autant que l'ensemble analysé réponde aux prémisses de statistique définis plus haut. L'exactitude de cette équation augmente évidemment lorsqu'on analyse beaucoup de plans de section.

En projetant l'image de la tranche de section d'un objet sur un réseau régulier de points, on obtient une évaluation suffisante de la densité d'aire, A_A (CHALKLEY, 1943; FREERE & coll., 1967; WEIBEL, 1967 A) : on compte le nombre de points-tests tombant sur les profils, par rapport au nombre de tous les points tombant dans le champ d'analyse, qui correspond à l'aire-unité. On détermine ainsi une densité de points P_P :

$$P_P = A_A = V_V$$

Par un raisonnement semblable, on peut montrer que la densité de surface (S_V) est proportionnelle au nombre d'intersections entre une grille de lignes-tests et les contours des profils, les contours représentant sur le plan de section la surface de la structure étudiée (FREERE & coll., 1967).

d) Application des formules stéréologiques

L'application des formules stéréologiques est donc extrêmement simple. Pour les densités de volume (V_V) et de surface (S_V), elle se limitera à un comptage simultané de points et intersections, après avoir superposé une grille (FREERE & coll., 1967; WEIBEL & coll., 1966 A) sur l'image à analyser (tranche macroscopique d'organe, coupe histologique optique, électrophotographie) (fig. 2).

Aucun appareil n'est indispensable^{et} il est même concevable de construire soi-même les grilles sur papier transparent. Cependant, un appareillage adéquat (FREERE & coll., 1967) et l'automatisation des étapes où l'intervention humaine n'est pas indispensable sont extrêmement bénéfiques. Le gain de temps est considérable, permettant d'effectuer plus de comptages sur un plus grand nombre d'échantillons, d'où la réduction des erreurs à moins de 5 % (WEIBEL & coll., 1967; KAPANCI & coll., 1972 A; WEIBEL, 1973). La grande masse de données numériques pourra être traitée par ordinateur (ASSIMACOPOULOS, 1973) (fig. 3).

3. Echantillonnage

C'est certainement l'étape la plus délicate d'un travail de morphométrie (DE HOFF, 1967 B), car elle conditionne sa validité. L'échantillon doit être représentatif; les principes stéréologiques nécessitent qu'il soit objectif, non choisi.

L'échantillonnage représentatif doit tenir compte de la distribution des structures :

- Prélèvement au hasard : si les structures ont une répartition homogène et ne sont pas orientées (isotropie).

Ex : Alvéoles. On superpose aux tranches macroscopiques de poumon un réseau de carrés portant des numéros d'ordre; on tire 5 numéros dans une table de nombres au hasard, sélectionnant ainsi les endroits prélevés à la fois pour la microscopie optique et

électronique (WEIBEL, 1963). Les prélèvements tombant sur de grosses bronches ou artères sont rejetés et on prend le voisin.

- Prélèvements systématiques : si les structures ont une répartition inhomogène et/ou une orientation préférentielle (anisotropie).
Ex : Artères pulmonaires : On superpose aux tranches de poumon un réseau de points hexagonaux dont l'équidistance est égale à l'épaisseur des tranches. Chaque point détermine le lieu d'un prélèvement, qui doit être examiné (WIDGREN, 1973). D'où un surcroît de travail important qui peut être évité si on se limite à une étude comparative d'un même échantillon. D'autres types de systématisation sont envisageables, par exemple du sommet à la base du poumon (SIEGWART & coll., 1971; GLAZIER & coll., 1967).

L'échantillonnage objectif, "non choisi", est indispensable à l'application de méthodes statistiques.

Si plusieurs grossissements sont nécessaires, on procède en étapes successives sur le même endroit prélevé :

- Coupe d'histologie optique : les champs à morphométrer, délimités par la grille, sont donnés par un déplacement systématiquement constant de la coupe ; éventuellement grâce à un microscope WILD M20 à déplacement micrométrique automatique (FREERE & coll., 1967 ; WEIBEL, 1967 B).
- Electronique, à petit grossissement final (10.000 x) : on monte la coupe sur une microgrille ("meshgrid"), la photo analysée étant toujours située au même endroit dans chaque petit carré de la micro-grille (WEIBEL & coll., 1966 A; 1969).
- Electronique, fort grossissement final (60.000 x) : on prend 6 photos voisines recouvrant le champ de l'étape précédente.

4. Sources d'erreur

Une étude de morphométrie stéréologique peut être biaisée par deux types d'erreurs :

Les erreurs systématiques - Elles entraînent des sur- ou sous-estimations reproductibles, autorisant la comparaison entre échantillons, mais faussant les valeurs absolues.

- Coupe "épaisse" par rapport au diamètre de la structure (effet HOLMES). A prendre en considération si l'épaisseur est supérieure à 1/10 du diamètre (WEIBEL, 1973).
- Structures dont la mise en évidence dépend de l'angle de coupe. Par exemple, au microscope électronique, les membranes de réticulum endoplasmique ne sont pas visibles si l'angle de coupe est de moins de 45° , d'où une sous-estimation d'environ 20 % (WEIBEL & coll., 1969).
- Artéfacts de préparation (fixation, déshydratation, etc...) (WEIBEL, 1963; WEIBEL & coll., 1964).

Les erreurs d'application - Elles sont difficiles à apprécier.

- Echantillonnage inadéquat.
- Mauvaise adaptation du grossissement , l'adaptation optimale, purement empirique, consistant à bien mettre en évidence les structures analysées en évitant une surabondance de comptages "inutiles" (WEIBEL , 1973).

III. MORPHOMETRIE DU POUMON NORMAL

1. Matériel et méthode

Sur le tableau III sont reportées des données morphométriques tirées de 16 études sur les poumons normaux de l'homme (WEIBEL, 1963; HICKEN & coll., 1966 B; BIGNON & coll., 1968; KAPANCI & coll., 1972 A), du singe (LEWERENZ & coll., 1968; CORALDI & coll., 1969; KAPANCI & coll., 1969), du chien (DUNNILL, 1967; SCHWINGER & coll., 1967; LEWERENZ & coll., 1968; CORALDI & coll., 1969, SIEGWART & coll., 1971) et du rat (WEIBEL & coll., 1964; WEIBEL & coll., 1965; LEWERENZ & coll., 1968; BURRI & coll., 1971; EGGERMANN & coll., 1971; GIL & coll., 1972; ASSIMACOPOULOS & coll., 1973, non publié).

Les différents auteurs ayant publié tantôt des valeurs absolues, tantôt des valeurs relatives, une partie des chiffres manquants a été déduite des données pour faciliter la comparaison (en astérisque sur le tableau III).

a) Techniques de fixation utilisées

- Vapeur de formol, avec expansion du poumon en chambre à pression négative (WEIBEL & coll., 1961; BIGNON & coll., 1966); le degré d'inflation serait d'environ 3/4 pour une pression de -10 à -20 cm H₂O (WEIBEL, 1963). Actuellement peu utilisé.
- Instillation intratrachéale de fixateur à pression connue (WEIBEL & coll., 1964); 20 cm H₂O donne une inflation d'environ 3/4. Simple à réaliser; déploiement maximum des alvéoles (volumes pulmonaires maximaux); analyse de l'épithélium alvéolaire; conservation des érythrocytes intracapillaires (hématocrite pulmonaire).
- Perfusion du fixateur dans l'artère pulmonaire (P connue) en contrôlant la pression intratrachéale par une canule de

ventilation (GIL, 1971 B; GIL & coll., 1971; ASSIMACOPOULOS & coll., 1973). Contrôle strict des pressions; conservation des rapports physiologiques entre alvéoles et capillaires; conservation du surfactant.

b) Méthodes de morphométrie

Les méthodes morphométriques sont basées sur les principes discutés précédemment, excepté pour les études III/1 et III/2, qui utilisent pour les calculs de surface la longueur d'interception moyenne (TOMKAIEFF, 1945; HENNIG, 1956) actuellement abandonnée. L'utilisation inconstante du microscope électronique pour les capillaires et l'interstice est indiquée sur le tableau III par "el".

2. Résultats : voir tableau III

3. Discussion

a) Discordance des résultats

Une vue d'ensemble du tableau III fait ressortir la diversité des paramètres choisis pour la publication. La concordance des résultats à l'intérieur de chaque étude et entre les auteurs est en général bonne pour chaque espèce animale. On relève pourtant quelques différences significatives :

- Différences suivant le mode de fixation :

Pour une surface alvéolaire totale relativement semblable, la densité de surface alvéolaire (S_{VA}) est plus petite dans les poumons perfusés (comparer III/18B et III/16; III/19). Il est probable que la fixation par perfusion est plus "physiologique", sans distension artificielle des alvéoles; la technique de perfusion, simple à réaliser (ASSIMACOPULOS & coll., 1973),

permet de choisir le degré d'inflation par le contrôle de la pression intratrachéale et de conserver le surfactant (GIL, 1971 A, 1971 B) ou même l'oedème intra-alvéolaire (GIL, 1971 C).

La fixation par vapeur de formol entraîne de grandes variations du volume total (III/1) qui semblent liées à des différences de gonflement comme le montrent les grandes valeurs du rapport $(S/V)_A$ ou inverse du "diamètre aérien moyen" en cas de petits volumes pulmonaires. La comparaison des volumes absolus avec les capacités pulmonaires physiologiques est donc illusoire, aussi longtemps que l'on ne contrôle pas avec précision le degré d'inflation.

- Différences entre auteurs :

$\bar{t}$, ou moyenne arithmétique de l'épaisseur de la barrière air-sang, est nettement surestimé chez le singe par un auteur (III/7). Cela peut résulter de la préparation. Une procédure strictement standardisée et identique pour toutes les études serait indispensable aux comparaisons entre plusieurs travaux.

- Différences entre études pour un même groupe d'auteurs :

Chez le rat, $\bar{t}_h$, ou moyenne harmonique de l'épaisseur de la barrière, est successivement trouvé à 0,61 μ (III/13A), 0,45 μ (III/14) et 0,38 μ (III/16). Chaque étude morphométrique devra ainsi se référer à son propre groupe de contrôle.

- Différences suivant le grossissement utilisé :

Analysées par le microscope électronique, les densités de volumes du tissu interstitiel et des capillaires sont 2 à 4 fois plus grandes qu'avec l'histologie optique (comparer III/1 et III/4). L'adaptation du grossissement à la structure doit permettre d'en distinguer avec précision les limites; pour l'interstice et les capillaires, l'électronique (10.000 x ou plus) est nécessaire.

b) Répartition volumétrique des espaces aériens

Chez l'homme (III/1), l'espace occupé par les structures impliquées dans le transport des gaz souligne l'énorme prédominance des phénomènes de diffusion. On relève en effet trois zones physiologiquement distinctes (GOMEZ, 1965), correspondant à des sites anatomiques particuliers (WEIBEL, 1963) :

- Une zone de conduction (espace mort anatomique) à travers laquelle les transferts de gaz se font à une grande vitesse et suivant les lois d'écoulement laminaire. Cette zone s'étend jusqu'aux embouchures des bronchioles terminales et occupe environ 5 % du volume pulmonaire (WEIBEL, 1963).
- Une zone de transition (bronchioles terminales tapissées de quelques alvéoles) où les mouvements mécaniques et de diffusion ont la même importance; très petit volume.
- Une zone de diffusion ou "respiratoire", où les mouvements sont purement moléculaires, par équilibration des pressions partielles (81 % du volume total). Dans la zone de diffusion, les saccules alvéolaires représentent environ 2/3. Ces derniers tendent à augmenter avec l'âge (III/1).

Le tableau III confirme l'existence d'une variation linéaire entre le poids de l'animal et le volume pulmonaire total (WEIBEL, 1972 A).

c) Surfaces d'échange

Les densités de surface alvéolaire (S_{VA}) sont très comparables pour tous les poumons fixés par instillation : dans 1 cm^3 de tissu parenchymateux, les alvéoles développent une surface de l'ordre de 750 cm^2 . La surface alvéolaire totale ($A S_{A.tot}$), de 100 m^2 chez l'homme (III/4), varie donc essentiellement avec le volume pulmonaire et, par conséquent, avec le poids de l'animal (WEIBEL, 1972) (III/4, 12A, 12B, 5, 15, 16).

La surface capillaire est du même ordre de grandeur et on constate que, chez le rat, le rapport surface alvéolaire/surface capillaire se rapproche assez constamment de 0,8 (III/14, III/19).

d) Dimension et nombre des alvéoles

Par des mesures directes, le diamètre d'un analogue sphérique de l'alvéole a été estimé à 215-314 μ (WEIBEL, 1963). La mesure stéréologique d'un diamètre alvéolaire moyen n'est pas possible vu la forme particulière des alvéoles. On préfère en pratique déterminer, par comptage des tangentes, la courbure moyenne $\bar{H}$ (GIL & coll., 1972) (tableau II), et d'autre part caractériser les espaces aériens (alvéoles, canaux) par leur rapport $(S/V)_A$, qui exprime la surface déployée par unité de volume aérien parenchymateux. $(S/V)_A$ est donc aussi l'inverse du diamètre moyen des espaces aériens. Sur le tableau III, on note que $(S/V)_A$ est le plus petit chez l'homme, qui possède probablement des alvéoles de plus grande taille que les autres espèces.

A partir de prélèvements systématisés du sommet à la base, il a été suggéré que les alvéoles sont plus grands aux sommets (SIEGWART & coll., 1971). L'accentuation de ce phénomène lorsque l'animal est debout fait penser à une composante orthostatique (poids du poumon) (GLAZIER & coll., 1967).

Pour l'espèce humaine, le nombre d'alvéoles est d'environ 300 millions (III/1; III/2; III/3) et ne varie plus depuis l'enfance (III/1).

e) Hystérèse pulmonaire

Le retard de gonflement du poumon par rapport à l'augmentation de la pression intratrachéale est bien connu des physiologistes

sous le terme d'hystérèse pression-volume. Ce phénomène est dû au surfactant (GIL, 1971 A) qui abaisse la tension de surface. L'étude morphologique (WEIBEL & coll., 1966 B; UNTERSEE & coll., 1971; KAPANCI, 1972 B) et biochimique (MORGAN & coll., 1965; SCARPELLI, 1968; MORGAN, 1971) du surfactant parle en faveur de sa nature phospholipidique.

Grâce aux techniques de fixation par perfusion, on a pu reconstruire morphométriquement la courbe d'hystérèse (GIL & coll., 1972) (III/18) :

- La densité de surface des alvéoles (S_{VA}) est inchangée aux différents gonflements, si bien que la surface alvéolaire totale ($S_{A \text{ tot}}$) varie en proportion directe du volume pulmonaire, comme l'avait montré DUNNILL (1967). Cette constance de S_{VA} est vraisemblablement liée au fait que les alvéoles sont soit ouverts, soit collabés; le volume occupé par les parois des alvéoles reste petit (III/18).
- Comme on l'avait suggéré par les calculs de $(S/V)_A$ à différents degrés d'inflation (STAUB & coll., 1962), la courbure alvéolaire moyenne ($\bar{H}$) est plus grande pour les petits volumes, mais seulement lors du gonflement (III/18A). Ceci pourrait être lié à la présence de petits plissements des septums alvéolaires qui semblent faire "hernie" à l'intérieur des capillaires (GIL & coll., 1972). La nouvelle surface est alors lissée par le surfactant.

Ces observations semblent confirmer la théorie du recrutement des alvéoles : ouverture en une fois, à la manière d'une succession de petites "explosions". L'inflation pulmonaire n'est donc pas un phénomène élastique. Pour expliquer la plus grande courbure moyenne aux petites pressions de gonflement, on pourrait fort bien imaginer un phénomène en deux temps : ouverture brusque, puis expansion par le déploiement des plis septaux.

f) Barrière air-sang

Au niveau des alvéoles, l'air et le sang sont séparés par une lame tissulaire, la membrane alvéolo-capillaire ou barrière air-sang. Elle est formée de trois couches (LOW, 1953; TOSCO, 1971) :

- L'épithélium alvéolaire dont les pneumocytes membraneux (type I) recouvrent la majeure partie de la surface, grâce à leurs expansions plasmatiques minces (85 % de S_A tot. chez le singe, KAPANCI et coll., 1969). Les pneumocytes granulaires (type II) n'en occupent donc qu'une petite partie.
- L'endothélium capillaire, continu.
- L'interstice, limité par les membranes basales épithéliales et endothéliales, qui est formé de collagène, fibres élastiques et cellules interstitielles à propriété contractile (KAPANCI & coll., 1973 A, B).

Dans les portions les plus minces de la barrière, les membranes basales sont si rapprochées qu'il est impossible de les distinguer.

$\bar{t}$, ou moyenne arithmétique de l'épaisseur de la barrière, caractérise la masse de tissu séparant en moyenne les phases sanguines et aériennes (WEIBEL & coll., 1964). $\bar{t}$ est déduit d'un rapport surface/volume (tableau II).

Cependant la résistance à la diffusion ne pourra pas être estimée par $\bar{t}$, car la barrière est d'épaisseur irrégulière, et les gaz traverseront disproportionnellement plus ses portions les plus minces (WEIBEL, 1971 A). Le poumon représente donc l'équivalent d'un système de résistance en parallèle. Il est alors intéressant de déterminer $\bar{t}_h$, ou moyenne harmonique de l'épaisseur (= somme des inverses), qui est calculé par l'application de principes stéréologiques à des mesures directes de la membrane (WEIBEL & coll., 1964 ; WEIBEL, 1971 A) (tableau II).

Dans l'échelle mammifère, on voit que $\bar{t}_h$ décroît faiblement, mais significativement, des gros animaux (chien) aux petits (souris) (WEIBEL, 1972 A) (tableau III). Des différences comparables existent entre espèces chez les poissons (HUGHES, 1972).

Comparée à la membrane alvéolo-capillaire de l'homme où $\bar{t} = 1,88$ μ et $\bar{t}_h = 0,62$ μ (III/4), la barrière placentaire semble avoir une épaisseur $\bar{t}$ très élevée que nous avons calculée à 15, 3 μ d'après les travaux de AHERNE & coll. (1966) (III/20). En fait, le placenta n'a été que très partiellement étudié morphométriquement (CLAVERO & coll., 1963; AHERNE & coll., 1966; CHABES & coll., 1968). Les mesures de S_{cap} des villosités sont certainement sous-estimées par la seule utilisation du microscope optique. D'autre part, l'épaisseur minimale de la barrière placentaire, d'environ 3,5 μ (AHERNE & coll., 1966) laisse prévoir un $\bar{t}_h$ mieux comparable à celui du poumon, bien que l'on ne connaisse pas le $\bar{t}_h$ du nouveau-né.

g) Estimation morphométrique de la capacité de diffusion

WEIBEL (1971 A) a développé un modèle pour tenter de calculer morphométriquement la capacité totale de diffusion du poumon pour l'oxygène, $D_{L\ O_2\ tot} : D_{LO_2\ tot}$ dépend tout d'abord de la capacité de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire, $D_{M\ O_2\ tot}$, qui est maximale pour une grande surface d'échange et une petite épaisseur $\bar{t}_h$ (tableau II). Pour estimer $D_{L\ O_2\ tot}$, il faudra encore :

- tenir compte des diffusions à travers le surfactant (négligé), le plasma, jusqu'aux érythrocytes;
- connaître l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂ et l'hématocrite pulmonaire;
- introduire les coefficients de perméabilité et de solubilité, dont les valeurs rapportées par différents auteurs varient du simple au double, d'où un calcul de $D_{L\ O_2\ minimum}$ et $D_{L\ O_2\ maximum}$ (WEIBEL, 1971 A).

Chez le chien, $D_{L\ O_2\ min}$ morphométrique est environ 4 fois plus grand que les valeurs physiologiques de chiens de même poids (SIEGWART & coll., 1971). Chez le lapin $D_{L\ O_2\ min}$ est signalé 4 à 5 fois plus grand, mais avec une diminution proportionnelle pour un des animaux reconnu malade (WEIBEL, 1968). La surestimation morphométrique de la capacité de diffusion peut trouver plusieurs explications :

- elle indiquerait une valeur "idéale" correspondant à des conditions physiologiques toutes optimales; notamment les poumons instillés sont déployés (WEIBEL, 1968);
- il pourrait exister des inégalités du rapport ventilation/perfusion ($\dot{V}/\dot{Q}$) et des variations intermittentes du flux capillaire (SIEGWART & coll., 1971).

En fait, nous pensons qu'on ne peut pas admettre un "instantané" morphologique seul comme le reflet d'une fonction complexe. Comme la surface alvéolaire totale est fonction du volume pulmonaire (DUNNILL, 1967; GIL & coll., 1972), la surface de la barrière variera cycliquement avec la respiration. Il peut en être de même pour l'hématocrite pulmonaire. Enfin, la difficulté de calculer $\bar{t}_h$ du surfactant peut biaiser l'étude dans une certaine mesure, car il est réparti en couche plus épaisse dans les petits degrés d'inflation "plus physiologiques". Une solution apparaîtra peut-être dans le travail en préparation de WEIBEL & coll. (1973) sur la capacité de diffusion à différents degrés d'inflation.

h) Régulation du rapport ventilation/perfusion

On ne connaît pas le mécanisme précis par lequel le poumon empêche électivement la perfusion des zones non ventilées.

Deux éléments nous paraissent essentiels : d'une part on note, lors de l'étude de l'hystérèse pulmonaire (GIL & coll., 1972), que les alvéoles collabés forment de gros plis successifs, donnant l'impression

que les parois des alvéoles restants contiennent plusieurs couches de capillaires; pour les pressions intermédiaires de gonflement, on observe la présence de plis septaux qui font protrusion dans les capillaires (GIL, 1971 B; GIL & coll., 1972).

D'autre part, il a récemment été démontré que l'hypoxie stimule le parenchyme pulmonaire à se contracter (KAPANCI & coll., 1973; IRLE & coll., 1973). Cette propriété est liée à la présence, dans les zones épaisses de la barrière air-sang, de cellules interstitielles ressemblant à des fibroblastes, mais dotées de microfibrilles analogues à celles du muscle lisse et amarrées aux membranes basales alvéolaires et parfois capillaires; ces cellules fluorescent en présence d'un sérum anti-muscle lisse (KAPANCI & coll., 1973), démontré comme anti-actine spécifique (GABBIANI & coll., 1973). Bien que cela ne soit pas démontré, la contraction des cellules interstitielles alvéolaires lors de l'hypoxie est susceptible de déformer la géométrie des capillaires.

Ces deux types d'arguments font penser que l'autorégulation ventilation/perfusion se produit au niveau même des alvéoles et par des phénomènes mécaniques à la fois "passifs" et actifs. A ce mode de régulation s'ajoutent les variations orthostatiques sommet-base de la ventilation et de la perfusion (GLAZIER & coll., 1967; WEST, communication personnelle, 1973).

Il serait donc important de définir les lois physiques, actuellement inconnues, qui régissent réellement le flux sanguin dans les capillaires pulmonaires. En effet, si le flux capillaire est turbulent, de petites variations de forme analysables morphométriquement sont susceptibles d'entraîner de grandes variations de résistance. La définition de ces lois de flux dépend en partie du modèle par lequel on se représente la circulation capillaire.

i) Modèles de circulation pulmonaire

Traditionnellement, on considérait les capillaires alvéolaires comme un ensemble de petits segments tubulaires connectés en réseau hexagonal (WEIBEL, 1963). Des travaux plus récents (SOBIN & coll., 1966; FUNG & coll., 1969; FUNG & coll., 1972 ; SOBIN & coll., 1972) proposent un modèle de circulation en couche ("sheet flow concept"), schématisée par deux surfaces parallèles connectées par des piliers. Ce modèle est justifié par l'évidence morphométrique que le rapport VSTR (volume des lumières capillaires/volume des piliers) est égal à 0,92, ce qui serait théoriquement incompatible avec le modèle tubulaire (SOBIN & coll., 1970). La constance de ce rapport pour différentes pressions de perfusion suggère une variation de l'épaisseur de la couche en réponse élastique aux augmentations de la pression intracapillaire (FUNG & coll., 1972).

IV. MORPHOMETRIE DU POUMON PATHOLOGIQUE

1. Toxicité de l'oxygène sur le poumon

L'introduction en thérapeutique de la respiration artificielle à haut débit d'oxygène a entraîné l'observation de complications pulmonaires graves, cliniquement révélées par des dyspnées: diminution de la capacité de diffusion; diminution de la capacité vitale (KAPANCI, 1968).

Dans les premières études morphométriques de la pneumopathie hyperoxique (WEIBEL & coll., 1965; KISTLER & coll., 1966, 1967), des rats furent exposés pendant trois jours à l'oxygène pur. Ils présentèrent un épaissement progressif de la barrière air-sang ($\bar{t}$ de 1,5 μ à 3 μ ; $\bar{t}_h$ de 0,45 μ à 0,90 μ) avec obstruction de 65 % des lumières alvéolaires par des cellules desquamées et de la fibrine.

Chez le singe, les premières modifications structurales sont observées après deux jours d'exposition, au niveau des jonctions intercellulaires de l'endothélium capillaire (KAPLAN & coll., 1969). L'épaississement de la membrane alvéolo-capillaire est décelable après 4 jours : il résulte d'abord de l'oedème interstitiel (4 j.); puis de l'hyperplasie des pneumocytes granulaires (7 j.) qui recouvrent la totalité de la surface alvéolaire au 12^e jour (normal : 15 % de $S_{A \text{ tot}}$) (KAPANCI & coll., 1969). Deux singes replacés à l'air après 8 et 13 jours d'hyperoxie (56 et 84 j. de rétablissement) montrent l'un (8 j. + 56 j.) une barrière d'épaisseur normale bien qu'il persiste quelques cicatrices septales et un nombre trop grand de pneumocytes granulaires (30 % de $S_{A \text{ tot}}$); l'autre (13 j. + 84 j.) une épaisseur augmentée avec persistance de pneumocytes granulaires (plus de 30 % de $S_{A \text{ tot}}$), des cicatrices, et un épaissement endothélial modéré; parallèlement, une augmentation de $S_{V \text{ cap.}}$ à 720 cm^2/cm^3 (normal = 580 cm^2/cm^3) (KAPANCI & coll., 1969).

Chez l'homme, on observe des atteintes comparables à celles du singe (KAPANCI & coll., 1972 A). Il s'y ajoute cependant la formation d'exsudats alvéolaires denses, les membranes hyalines (GOULD & coll., 1972).

De ces études (fig. 4 et fig. 5) ressort la similitude des lésions pulmonaires à l'oxygène entre le singe et l'homme. L'atteinte primaire de l'endothélium capillaire (KISTLER & coll., 1967; KAPANCI & coll., 1969; GOULD & coll., 1972) suggère la possibilité d'un facteur endogène additif, qui pourrait être libéré des globules rouges par l'action hémolysante de l'oxygène (WEIBEL, 1971 B); ces lésions endothéliales expliqueraient aussi que l'épaississement est d'abord dû à l'oedème interstitiel.

L'épaississement de l'épithélium alvéolaire dès le 4e jour n'est pas un phénomène spécifique : "Toute agression pulmonaire peut entraîner la destruction des pneumocytes membraneux (type I), suivie de la prolifération des pneumocytes granulaires (type II), dont le potentiel de division est plus grand; les pneumocytes II n'ayant pas de prolongements plasmatiques minces, il en résulte un épaississement de la membrane alvéolo-capillaire suffisant pour provoquer des troubles de la diffusion" (KAPANCI, 1970).

Chez l'homme, connaissant $\bar{t}_h$ et $S_A \text{ tot}$, on peut estimer morphométriquement que la capacité de diffusion de la membrane diminue à 12 % des valeurs de contrôle après 13 jours d'hyperoxie (KAPANCI & coll., 1972 A). Les exsudats intra-alvéolaires, sous forme de membranes hyalines (GOULD & coll., 1972) sont susceptibles d'y ajouter des troubles de la distribution et de la répartition. Si l'on en juge par l'étude des 2 singes replacés à l'air ambiant après 8 et 13 jours d'exposition, la guérison clinique est totale, malgré la persistance de lésions minimales; dans l'un de ces deux animaux, la normalisation de la capacité de diffusion calculée s'explique par la

prolifération des capillaires, qui compense l'épaississement de la barrière ($\bar{t}_h$), à la manière d'un mécanisme d'adaptation (KAPANCI & coll., 1969).

D'autres travaux montrent que la toxicité de l'oxygène se manifeste également lorsqu'il est appliqué en mélange à d'autres gaz (plus de 68 % O₂) et même à des pressions partielles d'environ 1/2 atmosphères (SCHWINGER & coll., 1967; LEWERENZ & coll., 1968). Ces observations sont importantes pour l'application judicieuse de l'oxygénothérapie.

2. La calcinose pulmonaire

La validité d'une étude peut être mise en cause si on ne parvient pas à définir le degré d'orientation de la structure analysée.

L'administration de calcamine de calcium à des rats produit chez la moitié des animaux des calcifications métastatiques pulmonaires (EGGERMANN & coll., 1971). Celles-ci sont mises en évidence dans les canaux alvéolaires et les bronchioles terminales avec une atteinte variable des parois alvéolaires. L'étude morphométrique de ces poumons, basées sur des prélèvements effectués au hasard, montre un net épaississement de la barrière air-sang lorsque le calcium y est déposé ($\bar{t} = 400$ % de la normale après 10 j.), avec augmentation de la composante épithéliale (prolifération des pneumocytes granulaires). Il y a des ruptures septales, d'où une importante diminution de la surface alvéolaire ($S_A = 0,279 \text{ m}^2$; norm. = 0,372). Il résulte de ces lésions une réduction de la capacité de diffusion morphométrique de la membrane à environ 20 % de sa valeur initiale.

Cette étude d'EGGERMANN & coll. (1971) fait bien ressortir l'origine des troubles fonctionnels observés chez les malades hypercalcémiques ayant une calcinose pulmonaire. On doit cependant discuter l'opportunité

d'un échantillonnage au hasard pour des lésions touchant fréquemment les bronchioles terminales et les canaux alvéolaires, dont on ignore le degré d'isotropie. Il n'y a en effet aucune chance de rencontrer une bronchiole terminale juste sous la plèvre, dans un volume que l'on peut grossièrement estimer à 10 % du volume pulmonaire. Ailleurs, le nombre de bronchioles terminales menant à des unités respiratoires distribuées au hasard est si grand que la non-orientation peut être admise en pratique. L'échantillonnage au hasard risque ainsi d'entraîner une erreur d'environ 10 % dans le sens d'une sous-estimation. Cette erreur est moindre si on se limite à l'étude de la barrière air-sang. Le travail décrit reste donc valable.

3. Morphométrie de l'emphysème

Plusieurs études caractérisant morphométriquement les formes centro-lobulaire et panacineuse de l'emphysème sont schématisées sur le tableau IV (DUNNILL, 1965; HICKEN & coll., 1966 A; HICKEN & coll., 1966 B; BIGNON & coll., 1968).

Le dépistage de la maladie à l'autopsie peut se faire par un simple comptage de points sur des tranches macroscopiques de poumon (HASELTON, 1972) : définissant l'emphysème par la présence d'une densité de volume des "bulles" de plus de 0,10 (10 %), HASELTON en établit la fréquence à 24 % de la population pour la région rurale de Birmingham U.K. Dans sa série, il note la prédominance de la forme acineuse sur la forme centro-lobulaire, et l'atteinte plus fréquente des hommes.

L'analyse du tableau IV confirme les lésions que l'on attendait :

- dans l'emphysème centro-lobulaire, les volumes pulmonaires et alvéolaires, la surface alvéolaire et le nombre d'alvéoles restent peu altérés; mais le volume des canaux + bronchioles terminales augmente;

- l'emphysème panacineux s'accompagne d'un net accroissement du volume pulmonaire total, avec diminution importante du nombre d'alvéoles et réduction de la surface alvéolaire totale; les espaces bronchiolaires sont atrophiques; cette image se compare bien à l'emphysème compensatoire (DUNNILL, 1965);
- certaines atteintes minimes semblent liées à des bronchiolo-sténoses que mettent en évidence les histogrammes bronchiolaires (répartition des diamètres) (BIGNON & coll., 1968).

Le coeur pulmonaire chronique de l'emphysémateux, manifesté par une hypertrophie de la paroi ventriculaire droite (100 g ou plus) se rencontre dans les deux formes, ce qui explique l'impossibilité d'une distinction clinique trop tranchée entre "pink puffer" et "blue bloater" (HICKEN & coll., 1966 A). De plus, il n'y a pas de relation nette entre l'hypertension pulmonaire et la diminution de la surface alvéolaire totale (HICKEN & coll., 1966 B), ni avec la densité de volume des lésions (HICKEN & coll., 1966 A). Dans l'emphysème panacineux, la destruction massive du parenchyme pulmonaire s'associe cependant à une HTP (BIGNON & coll., 1968). Il faudrait en rechercher la cause au niveau des artères pulmonaires dont la média serait hypertrophiée (HICKEN & coll., 1965).

Il nous semble logique d'incriminer aussi la sur-pression intra-alvéolaire qui peut "comprimer" la couche capillaire (ASSIMACOPOULOS, communication personnelle), ainsi que l'hypoxie résultant soit des troubles de diffusion par diminution de $S_A \text{ tot}$ (THURLBECK & coll., 1965), soit des troubles obstructifs et/ou de distribution (BIGNON & coll., 1968).

4. Hypertension pulmonaire

La morphométrie des artères pulmonaires doit tenir compte :

- de l'orientation préférentielle, donc échantillonnage systématique;
- de l'augmentation en nombre des petites artères lors de l'HTP (WAGENVOORT, 1960);

- d'anastomoses avec les artères bronchiques (LIEBOW & coll., 1959; LIEBOW, 1962), actuellement impossibles à juger morphométriquement.

Dans leur série d'études quantitatives par mesures directes, WAGENVOORT et ses collaborateurs (1960; 1962; 1969; 1970) ont suggéré une relation entre le degré de muscularisation des artères pulmonaires et la gravité de l'HTP constatée cliniquement. Malgré ces résultats intéressants, leur méthodologie prête à de sérieuses critiques valables pour d'autres auteurs (HICKEN & coll., 1965; KAY & coll., 1971) :

- les prélèvements sont dirigés suivant la distribution lobaire du poumon, mais non systématisés;
- seules les artères coupées transversalement sont retenues; leur épaisseur (lame élastique interne à lame élastique externe) est mesurée directement en deux endroits et le diamètre externe calculé par planimétrie; cette épaisseur est rapportée au diamètre externe de l'artère, susceptible de varier lors d'une vaso-constriction; pour en diminuer l'erreur, le poumon est fixé après perfusion de baryum-gélatine;
- l'augmentation du nombre de petites artères est prise en considération en exprimant la surface^{de}/section musculaire par cm^2 de coupe.

Ces critères subjectifs et l'absence de vue stéréologique limitent la valeur de telles études. Cela devient apparent lorsqu'on décrit un "brusque amincissement" de la média dans les jours qui suivent la naissance (WAGENVOORT & coll., 1969).

Une autre méthodologie est décrite par WEIBEL (1970) : l'évaluation de l'épaisseur moyenne est déduite du rapport volume/surface des artères, les paramètres étant obtenus par comptage de points et intersections. En se rapportant d'autre part à la circonférence de la lame élastique interne, on obtient des chiffres stables : la lame élastique interne garde une circonférence constante, se plissant lors de la vaso-constriction. Par cette technique, WIDGREN (1973) a pu démontrer que l'épaississement

artériel de l'HTP au Ménocil^R n'est pas en relation avec le degré de l'HTP mesurée cliniquement.

On doit se demander si le problème étiologiques de certaines hypertensions pulmonaires idiopathiques ne devrait pas être déplacé vers les alvéoles, où les cellules interstitielles contractiles (KAPANCI & coll., 1973) sont les récepteurs idéaux des stimuli pathogènes.

V. MORPHOMETRIE DU FOIE

La morphométrie du foie, encore à l'état embryonnaire, s'est jusqu'à présent restreinte aux études ultrastructurales.

1. Foie normal

a) Méthodes

Elle a été abordée par différentes méthodes :

BAUDHIN et ses collaborateurs (BAUDHIN & coll., 1967 A; 1967 B; WIBO & coll., 1971) proposèrent une méthode de microfiltration par laquelle on sépare les fractions sub-cellulaires des hépatocytes (mitochondries, microsomes...). Celles-ci, sous forme de pellicules d'environ 10 μ , sont analysées biochimiquement et morphométriquement.

LOUD (1967, 1968) et collaborateurs (WIENER & coll., 1968; KIMBERG & coll., 1968) ont abordé la morphométrie des hépatocytes en tenant compte des variations possibles suivant la localisation intra-lobulaire. Cela implique une combinaison de prélèvements au hasard sur lesquels les zones d'analyse sont choisies.

WEIBEL et ses collaborateurs (WEIBEL & coll., 1969; STAUBLI & coll., 1969; HESS & coll., 1973; BOLENDER & coll., 1973; suivis par ROHR & coll., 1970, 1971 A, 1971 B; RIEDE & coll., 1971) se basèrent sur une étude non sélective, reflétant l'ensemble du parenchyme hépatique.

b) Résultats

Voir tableau V, où sont reportés les résultats obtenus par les différents groupes d'auteurs.

c) Discussion

La technique de BAUDHIN & coll. a pour avantage l'étude morphométrique et biochimique spécifique d'une même fraction ultrastructurale. Les organites seraient moins déformés par microfiltration que par ultracentrifugation, et les pellicules plus homogènes (BAUDHIN & coll., 1967 A). Les paramètres sont sous-estimés par rapport aux techniques de morphométrie sur tissus, probablement par perte d'environ 20 à 30 % des éléments lors de la filtration, et éventuellement par fragmentation des structures (WEIBEL & coll., 1969).

L'analyse en zones de LOUD & coll. est surtout intéressante pour déceler des altérations localisées, mais reflète moins fidèlement la fonction globale du foie. Les auteurs démontrent ainsi que les variations intra-lobulaires sont petites (homogénéité de 80 %) et se manifestent surtout pour les hépatocytes centro-lobulaires qui contiennent plus de réticulum endoplasmique et plus de lysosomes. Les hépatocytes péri-lobulaires renferment plus de glycogène et de lipides (LOUD, 1968).

Les discordances notées entre LOUD (1968) et WEIBEL & coll. (1969) pour l'estimation de la surface du réticulum endoplasmique sont probablement la conséquence d'une mauvaise visualisation de celui-ci, les premiers auteurs utilisant un grossissement de 50.000 x, les seconds de 90.000 x (WEIBEL & coll., 1969).

2. Les hépatocytes dans la période périnatale

ROHR & coll. (1971 A) ont mesuré les modifications des organites hépatocytaires chez le rat, dans la période périnatale. Peu avant la naissance (- 3 j.), les cellules accumulent du glycogène, qui diminue de façon massive le premier jour de vie. La densité de volume extra-hépatocytaire du foie passe de 0,50 à -3 j. à 0,13 à 8 j. de vie, exprimant la disparition de l'hématopoïèse sinusienne. Pendant les

derniers jours de la vie foetale, on note l'apparition progressive du réticulum endoplasmique rugueux (RER), alors que le réticulum endoplasmique lisse (REL) ne se développe qu'après la naissance.

Cette dynamique de l'appareil microsomal est intéressante si on se souvient de l'immaturité de synthèse du nouveau-né. L'augmentation post-natale du REL suggère qu'il est le lieu de synthèse des enzymes nécessaires aux processus de détoxification. Les autres transformations structurales du foie semblent assurer les besoins nutritionnels des premiers jours de la vie.

3. Induction microsomale par le phénobarbital

Le phénobarbital appartient à un groupe d'agents chimiques dont la conversion métabolique induit une réponse adaptative des hépatocytes. Celle-ci se caractérise par une augmentation de l'activité des enzymes microsomaux.

STAUBLI & coll. (1969) administrèrent le phénobarbital à des rats pendant une période de 5 jours (10 mg:100 g poids/j) pour déceler morphométriquement les variations structurales des microsomes. Ils montrèrent ainsi le développement progressif du réticulum endoplasmique (RE), parallèlement à l'augmentation de ses constituants biochimiques (phospho-lipides et protéines de membranes) et de l'activité des enzymes microsomaux étudiés (NADPH-cytochrome oxydase, N-déméthylase et P-450). Un accroissement rapide et réversible du RER est noté le 1er jour, alors que le REL se développe avec retard, mais de façon constante, dès le 2ème. L'augmentation des activités enzymatiques (+ 270 % pour le P-450) est proportionnelle à celle de la surface du RE (+ 67 %).

Ces études, couplant biochimie quantitative et morphométrie, apportent des arguments très solides pour affirmer la localisation microsomale d'enzymes hépatiques et en analyser la dynamique sous une influence

pharmacologique. D'autre part, la mise en évidence de l'asynchronisme de développement entre RER et REL rejoint l'observation de ROHR & coll. (1971 A) dans la période périnatale et renforce la théorie de genèse du REL à partir du RER, tout le système microsomal correspondant probablement à un réseau continu de membranes.

Une morphométrie ultrastructurale peut aussi être envisagée sur des prélèvements par ponction-biopsie de foie, dans lesquels les surfaces du RE sont peu altérées (HESS & coll., 1973).

4. Altérations hépatocytaires dues à la Cortisone

Utilisant la méthode d'analyse en zone, WIENER & coll. (1968) et KIMBERG & coll. (1968) ont étudié les altérations hépatiques chez des rats traités pendant 6 jours à la cortisone (5 mg/125 g poids/j). Leurs observations confirment l'accumulation des lipides et du glycogène intracytoplasmique. Les mitochondries sont de forme atypique et leur surface interne diminue linéairement avec la réduction de leur consommation d'oxygène et de leur pouvoir de phosphorylation oxydative. La surface du RE est réduite surtout dans les zones médio- et péri-lobulaires, et l'on observe également l'accumulation de vacuoles lysosomales.

L'ensemble de ces variations ressemble à une "mise au repos" des hépatocytes. On peut ainsi se demander si l'action bénéfique de la cortisone dans les maladies hépatiques chroniques, outre l'effet immunosuppresseur, n'est pas lié en partie à ces variations structurales et notamment à la stabilisation des membranes des lysosomes, qui libéreraient moins d'enzymes lytiques.

VI. MORPHOMETRIE DE L'OS

1. Méthode

a) Généralités

Vu la difficulté pratique de prélèvements systématiques de l'os, hautement orienté, les paramètres calculés seront relatifs et ne s'appliqueront donc qu'à des études comparatives d'échantillons reproductibles, dans le seul cadre des phénomènes généralisés de l'os. Les différences anatomiques entre corticale et spongieuse, où l'activité tissulaire est inhomogène (SCHENK, 1967; JETT & coll., 1967) imposent une analyse morphométrique séparée de ces deux composants. En pratique, la morphométrie de l'os spongieux est beaucoup plus simple (MERZ, 1968). Bien que ne représentant que 20 % du volume squelettique, il participe à 50 % de son "turn over" (JETT & coll., 1967). On peut donc s'attendre à une concentration à ce niveau des phénomènes physiologiques et pathologiques. Dans cette revue, nous envisageons donc essentiellement la morphométrie stéréologique de l'os trabéculaire.

Considérant le tissu osseux comme le miroir d'effets hormonaux et métaboliques dont il est la cible, il devient nécessaire de définir des critères d'apposition et de résorption. Aucun critère n'est unanimement admis.

b) Critères d'apposition

La surface ostéoblastique (S_{oblast}) ou surface ostéoïde recouverte d'ostéoblastes, reflète bien les zones d'apposition; elle ne dépend pas du degré de minéralisation (MERZ & coll., 1970 B) et donne ainsi une évaluation plus précise que la surface, le volume, ou l'épaisseur de l'ostéoïde seule.

c) Critères de résorption

Les érosions osseuses (par exemple les lacunes de Howship des trabécules) correspondent aux zones de résorption. Elles peuvent pourtant aussi signer un processus ancien si l'apposition de "réparation" fait défaut. Il est donc préférable de juger la résorption par les lacunes ostéoclastiques (SCHENK & coll., 1969), bien qu'il soit démontré dans l'hyperparathyroïdisme que chaque ostéoclaste a une activité ostéolytique individuelle diminuée (JETT & coll., 1967) probablement compensée par le nombre (JAWORSKI, communication personnelle).

d) Techniques de préparation

Les préparations histologiques et méthodes d'examens utilisés dans la morphométrie de l'os spongieux sont nombreuses.

- Coupes d'os non décalcifiées, enrobage en plastique; coloration par la technique de VILLANUEVA (1967) ou GOLDNER (1938): excellente visualisation des bords ostéoïdes et des cellules, mais coupes épaisses d'environ 100 μ (FROST & coll., 1961; JAWORSKI & coll., 1972; MERZ & coll., 1970 A).
- Microradiographie sur coupe épaisse (JOWSEY, 1966; JOWSEY & coll., 1965) ou mince (BORDIER & coll., 1972) : bonne estimation du degré de minéralisation, mais mauvaise différenciation des structures.
- Marquage aux tétracyclines (FROST, 1969; KELLY & coll., 1965; HITT & coll., 1970) : notion dynamique par l'introduction de la durée séparant le marquage (ou double marquage) et le prélèvement; ne donne une estimation que de la minéralisation, car les tétracyclines se déposent avec le calcium aux sites de la minéralisation; coupes non décalcifiées (SCHENK, 1967).
- Nous pouvons proposer aussi l'utilisation de la lumière polarisée pour le dépistage des lacunes de Howship, très simple à réaliser sur des coupes décalcifiées minces.

2. Vieillissement osseux et ostéoporose (Tableaux VI et VII)

Le vieillissement se caractérise d'abord par une diminution de la masse osseuse, donc de la densité de volume de l'os ($V_v \text{ os}$) (DUNNILL & coll., 1967). Ce phénomène est progressif chez l'homme; chez la femme, il est plus tardif, mais accéléré lors de la ménopause (COURPRON & coll., 1971; MERZ & coll., 1970 A). La densité de surface des travées ($S_v \text{ os}$) diminue également, mais dans de moindres proportions.

Ainsi le rapport $(S/V)_{\text{os}}$, appelé aussi surface spécifique et correspondant à l'inverse du diamètre moyen des travées osseuses, reste stable jusqu'à l'âge de 50 ans, après lequel on distinguerait deux populations différentes (MERZ & coll., 1970 A) :

- $(S/V)_{\text{os}} =$ ou $\downarrow$ (avec $V_v \text{ os} \downarrow$); donc moins de travées, mais d'épaisseur normale ou augmentée, c'est-à-dire tendance à l'hypertrophie des travées restantes. Etant donné que la capacité de charge est fonction du (diamètre)³ des trabécules, ceci représente certainement un phénomène compensatoire désirable.
- $(S/V)_{\text{os}} \uparrow$ (avec $V_v \text{ os} \downarrow$); donc diminution et amincissement des travées, Cette condition semble correspondre à l'ostéoporose sénile, où la baisse de la capacité de charge mécanique pourrait entraîner une traduction clinique sous forme de fractures et microfractures.

La résorption osseuse, jugée par la densité de surface des lacunes ostéoclastiques, reste absolument inchangée (SCHENK & coll., 1969; MEUNIER & coll., 1972), de même que les espaces péri-ostéocytaires (COURPRON & coll., 1971; MEUNIER & coll., 1973).

L'apposition osseuse, estimée par la densité de surface ostéoïde recouverte d'ostéoblastes, diminue modérément. En fait, l'ostéoïde

garde un volume constant ($V_{v \text{ o-ïde}}$), mais présente une densité de surface augmentée ($S_{v \text{ o-ïde}}$), qu'on explique par un étalement en couches minces de l'ostéοïde sur la surface trabéculaire (MERZ & coll., 1970 B).

Le bilan osseux négatif du vieillissement semble ainsi résulter d'une diminution de l'apposition et d'un ralentissement de la vitesse de minéralisation et non pas d'une ostéolyse accrue (MERZ & coll., 1970 A; COURPRON & coll., 1972). L'évidence d'un ralentissement du turn-over osseux est confirmé par des approches différentes (JETT & coll., 1967).

Le mécanisme de l'ostéoporose est plus discuté. Il s'agit probablement d'une accentuation du vieillissement osseux (MERZ & coll., 1970 A) auquel s'ajoute, pour certains, une résorption accrue (JOWSEY, 1960). Morphométriquement, on pourra caractériser l'ostéoporose par la baisse de la densité de volume ($V_{v \text{ os}}$) et l'augmentation de la surface spécifique (S/V_{os}), valeurs statistiquement distinctes des groupes normaux (MEUNIER & coll., 1973).

3. Hyperparathyroïdisme

La lecture quantitative de biopsies osseuses iliaques a permis à MEUNIER & coll. (1972) de distinguer morphométriquement 106 malades atteints d'hyperparathyroïdisme primaire, secondaire ou paranéoplasique. Dans leur série, les auteurs ne s'attachent qu'aux critères de résorption qu'ils définissent :

- par les lacunes ostéoclastiques de plus de 20 μ de profondeur;
- par l'augmentation de la surface (sur coupe) des espaces péri-ostéocytaires.

Dans l'hyperparathyroïdisme primaire, tous les malades présentaient au moins un des deux signes de résorption, les deux signes étant

retrouvés ensemble dans 33 cas sur 40. Des résultats similaires sont notés dans l'hyperparathyroïdisme secondaire ou paranéoplasique.

Bien que se basant seulement sur l'activité de résorption, cette étude démontre la grande précision du diagnostic morphométrique. En effet, le diagnostic de certitude de la maladie n'est posé par le pathologue qu'au stade floride de l'atteinte osseuse, c'est-à-dire à un moment tardif où les seuls signes cliniques suffisent généralement à faire envisager l'intervention chirurgicale. L'agrandissement des espaces péri-ostéocytaires confirme l'influence déjà connue de la PTH sur les ostéocytes (BAUD, 1968; 1969; BELANGER, 1969; JANDE, 1972). La méthode de MEUNIER caractérisant les cavités péri-ostéocytaires par la mesure directe, sur coupe, du petit et du grand diamètre de ceux-ci, est contestable. Le calcul de la surface (interface) tapissant en réalité toute la cavité, donc la surface d'un "ellipsoïde de révolution", serait évidemment un meilleur critère de la résorption à ce niveau.

Si l'hyperparathyroïdisme s'accompagne d'une nette augmentation de l'érosion osseuse, la vitesse de résorption semble sub-normale (FROST & coll., 1969; VILLANUEVA & coll., 1970). Parallèlement, les phénomènes d'apposition seront plus marqués (HITT & coll., 1970; FLANAGAN & coll., 1964), expliquant probablement l'augmentation de la phosphatase alcaline. On s'attend donc à une conservation de la masse osseuse ($V_{v\ os}$) avec une augmentation de la densité de surface trabéculaire ($S_{v\ os}$), donc un accroissement de la surface spécifique $(S/V)_{os}$, différant de l'ostéoporose par la conservation de $V_{v\ os}$. Il est probable que l'expression clinique de l'hyperparathyroïdisme résulte de la diminution de l'épaisseur moyenne des trabécules osseuses $(V/S)_{os}$.

Dans l'os cortical, deux types de résorption ont été mis en évidence :

- Le remodelage Haversien (FROST, 1963; JOHNSON, 1964), caractérisé par la croissance des canaux, toujours dans l'axe strictement longitudinal de l'os, avec un front de résorption ostéoclastique suivi d'une apposition lamellaire concentrique (JAWORSKI, 1971).
- Des canaux de résorption "vides", récemment décrits, qui sont bordés d'os irrégulièrement érodé, sans apposition consécutive (JAWORSKI & coll., 1972).

On peut se demander si la présence de ces deux modes de résorption ne serait pas en relation avec des effets différentiels de plusieurs hormones parathyroïdiennes, dont il existe au moins deux types (ARNAUD & coll., 1972).

4. Ostéomalacie

L'ostéomalacie se présente morphométriquement comme un hyperparathyroïdisme secondaire (MEUNIER & coll., 1972), mais surtout comme un défaut de la minéralisation (MERZ & coll., 1970 B). On observera ainsi l'augmentation du volume et de la surface ostéoïde, qui recouvrira jusqu'à 90 % de la surface trabéculaire; cependant, l'apposition est diminuée, avec réduction de la surface ostéoïde recouverte d'ostéoblastes à 3 % de la surface trabéculaire (normal = 5 %), démontrant que la maladie résulte du trouble de minéralisation (MERZ & coll., 1970 B). Celui-ci est particulièrement bien mis en évidence par l'absence totale de marquage aux tétracyclines (HAAS & coll., 1967).

Dès les premiers jours de traitement à la vitamine D (HAAS & coll., 1967), l'ostéoïde se calcifie partiellement et se marque aux tétracyclines, avec $V_v \text{ oïde} \nearrow$ et $S_v \text{ oïde} \nearrow$. Pourtant, l'ossification de l'ostéoïde n'est jamais complète, probablement par perte de son potentiel de minéralisation. Parallèlement, l'apposition se normalise

(HAAS & coll., 1967) et la résorption ostéoclastique s'accroît passagèrement; ceci parle en faveur de l'inefficacité relative de la PTH en absence de vitamine D.

5. Problèmes de la morphométrie de l'os cortical

L'étude quantitative de l'os cortical a toujours été pratiquée à partir de coupes strictement longitudinales et/ou transversales, vu l'orientation des canaux de Havers dans l'axe de l'os (SCHENK, 1967; FROST & coll., 1969; JAWORSKI & coll., 1972). Elles sont limitées essentiellement à des mesures directes de longueur et de diamètre.

La résorption et l'apposition sont toujours des phénomènes de surface : surface des travées, surface des canaux, surface des espaces péri-ostéocytaires, ces derniers étant reliés aux espaces vasculaires par des micro-tubules (BAUD, 1968). Il serait ainsi beaucoup plus satisfaisant de calculer les surfaces et volumes des fronts de résorption, cônes d'apposition, etc... Sur le plan théorique, ceci est parfaitement réalisable stéréologiquement par de simples comptages de points et intersections sur coupes volontairement obliques. Les principes d'une telle méthodologie sont discutés à propos du muscle strié (WEIBEL, 1972 B). Un plan de coupe oblique aura l'avantage de sectionner un plus grand nombre de canaux. D'autre part, les résultats restent constants malgré les variations d'obliquité, alors que les mesures directes seront fausses si la section n'est pas parfaitement longitudinale.

VII. DISCUSSION GENERALE

Se limitant le plus souvent à des comptages de points et intersections par lesquels on détermine des volumes et des surfaces, la morphométrie est une méthode d'analyse morphologique d'application simple. Aucune connaissance mathématique n'est nécessaire, et il suffit de bien visualiser les structures analysées. La précision des mesures assure une sensibilité relativement grande; pour le calcul d'une densité de volume, le comptage de 1000 points s'accompagne d'une erreur de 5 % (WEIBEL, 1973). Dans un laboratoire équipé, l'effort à fournir n'est pas démesuré; dans leur étude de l'induction des microsomes hépatocytaires par le phénobarbital, STAUBLI & coll. (1969) et WEIBEL & coll. (1969) estiment à 10 heures par animal le temps nécessaire à l'ensemble de la procédure morphométrique.

La possibilité d'analyser la plupart des organes, tissus ou cellules, est illustrée par le tableau VIII sur lequel sont reportés des travaux touchant des domaines différents de ceux discutés plus haut. La technique s'applique également au microscope à balayage (HILLIARD, 1972).

Les formules stéréologiques sont toutes basées sur des principes de probabilité et ne s'appliquent donc pas aux composants anatomiques isolés ou rares, ni aux structures très inhomogènes. La comparaison entre les auteurs est parfois difficile, car les procédures de préparation et les conditions expérimentales ne sont pas encore standardisées. Néanmoins, par une définition quantitative tridimensionnelle, la morphométrie apporte des données anatomiques beaucoup plus précises que l'observation conventionnelle et concorde mieux avec les phénomènes physiologiques dont on peut prévoir l'intensité. Ceci ressort particulièrement des études sur le poumon, où l'importance structurale des possibilités d'échange gazeux échappent totalement à l'analyse qualitative. Les corrélations anatomo-cliniques, par exemple dans la pneumopathie hyperoxique ou lors de l'induction des enzymes microsomaux hépatocytaires

par le phénobarbital, sont assez étroites pour préciser et confirmer les impressions morphologiques.

Il est plus difficile de prétendre calculer morphométriquement les valeurs absolues d'une fonction. WEIBEL (1971 A) a tenté de définir la capacité totale de diffusion du poumon, mais les valeurs obtenues sont nettement surestimées. Cela montre bien que l'analyse quantitative reste morphologique, les images étudiées étant des instantanés et ne retraçant pas l'ensemble des variations dynamiques qui conditionnent l'expression physiologique. Mieux vaut se limiter à des prévisions comparatives, comme le pourcentage de la diminution des possibilités anatomiques d'échange gazeux du poumon humain lors de l'intoxication à l'O₂ (KAPANCI & coll., 1972 A).

Les études physiologiques et physiopathologiques bénéficient d'une approche morphologique quantitative; par exemple, la morphométrie de l'hystérèse pulmonaire (GIL & coll., 1972) renforce les arguments en faveur de la théorie de recrutement des alvéoles et contribue à faire penser à une régulation au niveau alvéolaire du rapport $\dot{V}/Q$ (ASSIMACOPOULOS, communication personnelle). De même, les variations ultrastructurales des hépatocytes dans la période périnatale (ROHR & coll., 1971 A) suggèrent que l'immaturité de synthèse du nouveau-né est liée à un développement tardif du réticulum endoplasmique. La morphométrie de l'os spongieux montre que l'atrophie sénile est essentiellement due à un défaut d'apposition (MERZ & coll., 1970 A).

Pour le pathologiste, la morphologie quantitative offre un pouvoir de résolution accru. L'emphysème est dépisté facilement par comptage des points sur des tranches macroscopiques de poumon (HASLTON, 1972). Certains diagnostics, tel l'atteinte osseuse de l'hyperparathyroïdisme, très difficiles à poser lors de lésions minimes, peuvent être affirmés par la lecture quantitative des biopsies osseuses (MEUNIER & coll., 1972).

La morphométrie se présente donc comme un outil d'étude anatomique. Les possibilités d'analyse qu'elle offre permettent une approche précieuse des fonctions à travers les structures qui leur sont liées.

REFERENCES

- AHERNE W., M.S. DUNNILL (1966) - Morphometry of the human placenta.
Brit. med. Bull., 22 : 5-8.
- AMSTUTZ G.C., H. GIGER (1971) - Stereological methods applied to
mineralogy, petrology, mineral deposits and ceramics.
J. Microscopy, 95 : 145-164.
- ARNAUD C.D., R.S. GOLDSMITH, G.W. SIZEMORE, S.B. OLDHAM (1972) -
Comment on the problem of radioimmunoassay of human parathyroid
hormone in serum.
Med. Clin. N. Amer. , 56 : 937-940.
- ASSIMACOPOULOS A. (1973) - Le lecteur optique au service de la
morphométrie (en préparation).
- ASSIMACOPOULOS A., Y. KAPANCY (1973) - Lung fixation by perfusion.
A simple method to control the pressure in the perfusion
circuit.
J. Microscopy (sous presse).
- BAUD C.A. (1968) - Submicroscopic structure and functional aspects
of the osteocyte.
Clin. Orthop., 56 : 227-236.
- BAUD C.A. (1969) - Critères morphologiques qualitatifs et quantitatifs
de l'activité ostéocytaire.
Rev. Chir. Orthop., 55 : 282-283.
- BAUDHIN P., P. EVRARD, J. BERTHET (1967 A) - Electron microscopic
examination of subcellular fractions. I. The preparation of representative
samples from suspensions of particules.
J. Cell Biol., 32 : 181-191.
- BAUDHIN P., J. BERTHET (1967 B) - Electron microscopic examination
of subcellular fractions. II. Quantitative analysis of the

- mitochondrial population isolated from rat liver.
J. Cell Biol., 35 : 631-648.
- BELANGER L.F. (1969) - Osteocytic osteolysis.
Calc. Tiss. Res., 4 : 1-12.
- BIGNON, J., C. GOT, F. KHOURY, G. BROUET (1966) - Méthode de fixation des poumons entiers pour l'étude macroscopique et microscopique quantitative de l'insuffisance respiratoire progressive.
Presse méd., 74 : 2461-2463.
- BIGNON J., F. KHOURY, P. EVEN, J. ANDRE, G. BROUET (1968) - Etude anatomique quantitative des broncho-pneumopathies chroniques obstructives. Résultats préliminaires. Individualisation de formes avec bronchiolosténoses disséminées.
Rev. Tuber. Pneumol., 32 : 207-244.
- BOLENDER R.P., E.R. WEIBEL (1973) - A morphometric study of the removal of phenobarbital-induced membranes from hepatocytes after cessation of treatment.
J. Cell Biol., 56 : 746-761.
- BORDIER P.J., S. TUN CHOT (1972) - Quantitative histology of metabolic bone disease.
Clin. Endocr. Metab., 1 : 197-215.
- BUFFON G. (1777) - Essai d'arithmétique morale.
Suppl. à l'Histoire Naturelle, (Paris), 4.
- BURRI P.H., E.R. WEIBEL (1971) - Morphometric estimation of pulmonary diffusion capacity. II. Effect of PO₂ on the growing lung. Adaptation of the growing rat lung to hypoxia and hyperoxia.
Resp. Physiol., 11 : 247-264.
- CHABES A., J. PEREDA, L. HYAMS, N. BARRIENTOS, J. PEREZ, L. CAMPOS, A. MONROE, A. MAYORGA (1968) - Comparative morphometry of the human placenta at high altitude and at sea level. I. Shape of the placenta.
Obstet. Gynec., 31 : 178-185.

- CHALKLEY H.W. (1943) - Methods for the quantitative morphologic analysis of tissues,
J. Nat. Cancer Inst., 4 : 47.
- CLAVERO J.A., J. BOTELLA (1963) - Measurement of the villus surface in normal and pathologic placentas.
Amer. J. Obstet. Gynec., 86 : 234-240.
- CORALDI C.R., Y. KAPINCI, E.R. WEIBEL, R.L. SOPHER (1969) - Pulmonary pathology caused by inhaled beryllium compounds. Electron microscopic and morphometric study of monkey and dog lungs exposed to beryllium-containing dust.
Scientific report USAF. Aerospace Med. Res. Lab. A.F.61 (052)-68-C-0030.
- COURPRON P., P. MEUNIER, G. VIGNON, C. EDOUARD, J. BERNARD, J.D. THOMAS (1971) - Données histologiques quantitatives sur le vieillissement osseux humain.
Lyon méd., 226 : 755-766.
- DELESSE M.A. (1847) - Procédé mécanique pour déterminer la composition des roches.
C.R. Acad. Sci. (Paris), 25, 544-545.
- DUNNILL, M.S. (1965) - Quantitative observations on the anatomy of chronic nonspecific lung disease.
Med. Thorac. 22 : 261-274.
- DUNNILL M.S. (1967) - Effect of the lung inflation on alveolar surface area in the dog.
Nature (London), 214 : 1013-1014.
- DUNNILL M.S., J.A. ANDERSON, R. WHITEHEAD (1967) - Quantitative histological studies on age changes in bone.
J. Path. Bact., 94 : 275-291.
- EGGERMANN J., Y. KAPINCI (1971) - Experimental calcinosis in the rat . Ultrastructural and morphometric studies.
Lab. Invest., 24, 469-482.

- ELIAS H. (1951) - A mathematical approach to microscopic anatomy (preliminary notes).
Chicago Med. School Quart., 12 : 98-101.
- ELIAS H. (1954) - Contributions to geometry of sectioning.
III. Spheres in masses,
Z. Wiss. Mikroskop. 62 : 32-40.
- ELIAS H., A. LAZAROW, A. SOKOL (1955) - Contributions to the geometry of sectioning. IV. Bands, discs, plates and shells.
Z. Wiss. Mikrosk., 62, 417-426.
- ELIAS H., A. HENNIG, D.E. SCHWARTZ (1971) - Stereology : applications to biochemical research.
Physiol. Rev., 51 : 158-200.
- FLANAGAN B., G. NICHOLS Jr. (1964) - Direct measurements of human bone metabolism in normal and hyperparathyroid subjects (Abstract).
Clin. Res., 12,: 266.
- FREERE R.H., E.R. WEIBEL (1967) - Stereologic techniques in microscopy.
J. roy. micr . Soc., 87 : 25-34.
- FROST H.M. (1963) - Bone remodeling dynamics.
Ed. C.C. Thomas, Springfield Ill. publ., p. 175.
- FROST H.M. (1969) - Tetracycline based histological analysis of bone remodeling.
Calc. Tiss. Res. 3 : 211-237.
- FROST H.M., A.R. VILLANUEVA (1961) - Human osteoblastic activity.
I. A comparative method of measurement with some results.
Henry Ford Hosp.^{Med}Bull., 9 : 76-86.
- FROST H.M., A.R. VILLANUEVA, Z.F. JAWORSKI, P. MEUNIER, A.G. SHIMIZU (1969) - Evaluations of cellular-level Haversian bone resorption in human hyperparathyroid states.
Henry Ford Hosp. Med. Bull., 17 : 259-266.
- FUNG Y.C., S.S. SOBIN (1969) - Theory of sheet flow in lung alveoli.
J. appl. Physiol., 26 : 472-488.

- FUNG Y.C., S.S. SOBIN (1972) - Elasticity of the pulmonary alveolar sheet.
Circul. Res., 30 : 451-469.
- GABBIANI G.,GB. RYAN, G. MAJNO, J.P. LAMELIN, P. VASSALLI, C. BOUVIER, A. CRUCHAUD, E.F. LUESCHER (1973) - Human smooth muscle antibody : its identification as anti-actin antibody and a study of its binding to non-muscular cells.
Amer. J. Path. (in press).
- GIL J. (1971 A) - Implications mécaniques de l'anatomie broncho-pulmonaire.
Bull. Physiopath. Resp., 7 : 19-29.
- GIL J. (1971 B) - Ultrastructure of lung fixed under physiologically defined conditions.
Arch. int. Med., 127 : 896-902.
- GIL J. (1971 C) - Edema formation in the lung. Quantitative morphological methods.
Bull. physiol. pathol. Resp., 7 : 1075-1094.
- GIL J., E.R. WEIBEL (1971) - An improved apparatus for perfusion fixation with automatic pressure control.
J. Microscopy, 94 : 241-244.
- GIL J., E.R. WEIBEL (1972) - Morphological study of pressure-volume hysteresis in rat lungs fixed by vascular perfusion.
Resp. Physiol., 15 : 190-213.
- GLAZIER J.B., J.M.B. HUGHES, J.E. MALONEY, J.B. WEST (1967) - Vertical gradient of alveolar size in lungs of dogs frozen intact.
J. appl. Physiol., 23 : 694
- GOLDNER J. (1938) - A modification of the Masson trichrometechnique for routine laboratory purpose.
Amer. J. Path., 14 : 237-243.
- GOMEZ D.M. (1965) - A physico-mathematical study of lung function in normal subjects and in patients with obstructive pulmonary disease.
Med. Thorac. 22 : 275-294.

- GOULD V.E., R. TOSCO, R.F. WHEELIS, N.S. GOULD, Y. KAPANCI (1972)
Oxygen pneumonitis in man. Ultrastructural observations on the
development of alveolar lesions.
Lab. Invest. 26 : 499-508.
- HAAS H.G., J. MULLER, R. SCHENK (1967) - Osteomalacia : metabolic and
quantitative histological study.
Clin. Orthop., 53 : 213-222.
- HASELTON P.S. (1972) - Incidence of emphysema at necropsy as assessed
by point counting.
Thorax 27 : 552-556.
- HAUG H. (1956) - Remarks on the determination and significance of the
gray cell coefficient.
J. comp. Neurol., 104 : 473-492.
- HAUG H. (1970) - Quantitative data in neuroanatomy.
Progr. Brain Res., 33 : 113-127.
- HAUG H. (1972) - Stereological methods in the analysis of neuronal
parameters in the central nervous system.
J. Microscopy, 95, 165-180.
- HENNIG A. (1956) - Bestimmung der Oberfläche beliebig geformter Körper
mit besonderer Anwendung auf Körperhaufen im mikroskopischen Bereich.
Mikroskopie (Wien), 11 : 1-20.
- HENNIG A. (1957) - Zur Geometrie von Schnitten. I. Bemerkung zu Elias.
Z. Wiss. Mikroskopie, 63 : 362-365.
- HENNIG A. (1967) - Formbestimmung von Körpern aus ebenen Schnitten.
In : Stereology. Proceedings of the Second International Congress
for Stereology, pp. 83-94. H. Elias Ed., Springer Verlag, New-York.
- HESS F.A., E.R. WEIBEL, R. PREISSIG (1973) - Morphometry of dog liver :
Normal base-line data.
Virchows Arch. Abt. B. Zellpath. 12 : 303-317.
- HICKEN P., D. HEATH, D.B. BREWER, W. WHITAKER (1965) - The small pulmonary
arteries in emphysema.
J. Path. Bact., 90 : 107-114.

HICKEN P., D. HEATH, D. BREWER (1966A)- The relation between the weight of the right ventricle and the percentage of abnormal air space in the lung in emphysema.

J. Path. Bact., 92 : 519-528.

HICKEN P., D. BREWER, D. HEATH (1966 B) - The relation between the weight of the right ventricle of the heart and the internal surface area and number of alveoli in the human lung in emphysema.

J. Path. Bact., 92 : 529-546.

HILLIARD J.F. (1972) - Quantitative analysis of scanning electron micrographs.

J. Microscopy, 95 : 45-58.

HITT O., Z.F. JAWORSKI, A.G. SHIMIZU, H.M. FROST (1970) - Tissue-level bone formation rates in chronic renal failure, measured by means of tetracycline bone labeling.

Can. J. Physiol. Pharmacol., 48 : 824-828.

DE HOFF R.T. (1967 A) - The quantitative estimation of mean surface curvature.

Trans. Meet. Soc. AIME, 239 : 617-621.

DE HOFF R.T. (1967 B) - Sampling of material and statistical analysis in quantitative stereology.

In : Stereology. Proceedings of the Second International Congress for Stereology, pp. 119-130. E. Elias Ed., Springer Verlag, New-York.

DE HOFF R.T. (1968) - Curvature and the topological properties of interconnected phases.

In : Quantitative Microscopy, pp. 291-325. R.T. De Hoff, F.N. Rhines Ed. Mc Graw Hill Book Co, New-York.

HUGHES G.M. (1972) - Morphometrics of fish gills.

Resp. Physiol., 14 : 1-25.

IRLE C., A. ASSIMACOPOULOS, A. ZWAHLEN, G. MAJNO, Y. KAPANCI (1973)

In vitro lung contraction and hypoxia (abstract).

Experientia, 29 : 744.

- JANDE S.S. (1972) - Effects of parathormone on osteocytes and their surrounding bone matrix. An electron microscopic study.
Z. Zellforsch., 130 : 463-470.
- JAWORSKI Z.F. (1971) - Some morphologic and dynamic aspects of remodeling on the endosteal-cortical and trabecular surfaces.
Israel J. med. Sci., 7 : 491-492.
- JAWORSKI Z.F., P. MEUNIER, H.M. FROST (1972) -Observations on two types of bone resorption cavities in human lamellar cortical bone.
Clin. Orthop., 83 : 279-285.
- JETT S., K. WU, H.M. FROST (1967) - Tetracycline-based histological measurements of cortical endosteal bone formation in normal and osteoporotic rib.
Henry Ford Hosp. med. Bull., 15 : 325-344.
- JOHNSON L.C. (1964) - Morphologic analysis in pathology : the kinetics of disease and general biology of bone.
In : Bone Biodynamics, pp. 543-654. H.M. Frost Ed., Little Brown, Boston.
- JOWSEY J. (1960) - Age changes in human bone.
Clin. Orthop., 17 : 210-218.
- JOWSEY J. (1966) - Quantitative microradiography : a new approach in the evolution of metabolic bone disease (editorial).
Amer. J. Med., 40 : 485-491.
- JOWSEY J., P.J. KELLY, B.L. RIGGS, A.J. BIANCO Jr., P.A. SCHOLZ, J. GESHON-COHEN (1965) - Quantitative microradiographic studies in normal and osteoporotic bone.
J. Bone Joint Surg., 47-A : 785-806.
- KAPANCI Y. (1968) - La toxicité de l'oxygène pur sur le poumon.
Thèse de privat-docent. Université de Genève.
- KAPANCI Y. (1970) - Les bases morphologiques des troubles de la diffusion.
Schweiz. med. Wschr., 100 : 1835-1836.

- KAPANCI Y., E.R. WEIBEL, H.P. KAPLAN, F.R. ROBINSON (1969) -
Pathogenesis and reversibility of the pulmonary lesions of oxygen
toxicity in monkeys. II. Ultrastructural and morphometric studies.
Lab. Invest., 20 : 101-118.
- KAPANCI Y., R. TOSCO, J. EGGERMANN, V.E. GOULD (1972 A) - Oxygen
pneumonitis in man. Light and electron microscopic morphometric
studies.
Chest, 62 : 162-169.
- KAPANCI Y., R. TOSCO, J. EGGERMANN (1972 B) - Demonstration of the
extracellular alveolar lining layer (surfactant) in human lungs.
An ultrastructural study.
Virchows Arch. Abt. B Zellpath., 10 : 243-252.
- KAPANCI Y., A. ASSIMACOPOULOS, C. IRLE, A. ZWAHLEN, G. GABBIANI (1973)
"Contractile interstitial cells" in pulmonary alveolar septa.
A possible regulator of ventilation/perfusion ratio ? Ultrastructural,
immunofluorescent and in vitro studies.
J. Cell Biol. (sous presse).
- KAPLAN H., F.R. ROBINSON, Y. KAPANCI, E.R. WEIBEL (1969) - Pathogenesis
reversibility of the pulmonary lesions of oxygen toxicity in monkeys.
I. Clinical and light microscopic studies.
Lab. Invest. 20 : 94-100.
- KAY J.M., P. SMITH, D. HEATH (1971) - Aminorex and the pulmonary
circulation.
Thorax, 26 : 262-270.
- KELLY P.J., J. JOWSEY, B.L. RIGGS (1965) - A comparison of different
morphologic methods of determining bone formation.
Clin. Orthop., 40 : 7-11.
- KIMBERG D.V., A.V. LOUD, J. WIENER (1968) - Cortisone-induced alterations
in mitochondrial function and structure.
J. Cell Biol., 37 : 63-79.

- KISTLER G.S., P.R.B. CALDWELL, E.R. WEIBEL (1966) - Quantitative electron microscopic studies of murine lung damage after exposure to 98.5 % oxygen at ambient pressure. A preliminary report in the International Conference on hyperbaric medicine. New Academy of Sciences. Washington D.C., 1966, pp. 169-178.
- KISTLER G.S., P.R.B. CALDWELL, E.R. WEIBEL (1967) - Development of fine structural damage to alveolar and capillary lining cells in oxygen-poisoned rat lungs. J. Cell Biol., 32 : 605-628.
- KRIEG W.J.S. (1967) - Reconstruction from serial sections. In : Stereology, pp. 293-301. H. Elias Ed., Springer Verlag, New-York.
- LEWERENZ M., E.R. WEIBEL, H.P. KAPLAN (1968) - Pulmonary pathology of oxygen toxicity. Electron and morphometric study of rat, monkey and dog lungs exposed to 68% O₂ and 32% N₂ at 258 Torr for eight months. U.S. Aerospace Med. Res. Lab., A.F.S.C. A.F. 61 (052) - 941,
- LIEBOW A.A. (1962) - Recent observations on pulmonary collateral circulation. Med. Thorac. 19 : 609-622.
- LIEBOW A.A., M.R. HALES, W.E. BLOOMER (1959) - Relations of bronchial to pulmonary vascular tree. In : Pulmonary circulation, pp. 79-98. V.R. Adams & Veith Ed., Grune & Stratton, New-York.
- LOUD A.V. (1967) - Ultrastructural equilibria in liver cell cytoplasm. In : Stereology, pp. 72-73. H. Elias Ed., Springer Verlag, New-York.
- LOUD A.V. (1968) - A quantitative stereological description of the ultrastructural of normal rat liver parenchymal cells. J. Cell Biol. 37, 27-46.

LOW F.N. (1953) - The pulmonary alveolar epithelium of laboratory mammals and man.

Anat. Rec. 117 : 241-263.

MERZ W.A. (1968) - Streckenmessung an gerichteten Strukturen im Mikroskop und ihre Anwendung zur Bestimmung von Oberflächenvolumen. Relationen im Knochengewebe.

Mikroskopie (Wien), 22 : 132-142.

MERZ W.A., R.K. SCHENK (1970 A) - Quantitative structural analysis of human cancellous bone.

Acta Anat. (Basel) , 75 : 54- 66.

MERZ W.A., R.K. SCHENK (1970 B) - A quantitative histological study on bone formation in human cancellous bone.

Acta Anat. (Basel), 76 : 1-15.

MEUNIER P., G. VIGNON, J. BERNARD, C. EDOUARD, P. COURPRON, J. PORTE (1972)

La lecture quantitative de la biopsie osseuse, moyen de diagnostic et d'étude de 106 hyperparathyroïdies primitives, secondaires et paranéoplasiques.

Rev. Rhumat. 39 : 635-644.

MEUNIER P., P. COURPRON, C. EDOUARD, J. BERNARD, J. BRINGUIER,

G. VIGNON (1973) - Physiological senile involution and pathological rarefaction of bone. Quantitative and comparative histological data.

Clin. Endocr. Metab., 2 : 239-256.

MORGAN T.E. (1971) -Pulmonary surfactant.

New Engl. J. Med., 284 : 1185-1193.

MORGAN T.E., T.N. FINLEY, H. FIALKOW (1965) - Comparison of the composition and surface activity of alveolar and whole lung lipids in a dog.

Biochim.biophys. Acta (Amst.), 106 : 403-413.

RIEDE U.N., A.E. WIDMER, L. BIANCHI (1971) - Ultrastrukturell-morphometrische Untersuchungen an der Rattenleberparenchymzellen nach akuter Adenin-intoxikation.

Pathol. Europea, 6 : 1-18.

- ROHR H.P.,^HSTREBEL, L.C. HENNING, L. BIANCHI (1970) - Ultrastrukturell-morphometrische Untersuchungen an der Rattenparenchymzellen in der Frühphase der Regeneration nach partieller Hepatektomie.
Beitr. Path. Anat., 141 : 52-74.
- ROHR H.P., A. WIRZ, L.C. HENNING, U.N. RIEDE, L. BIANCHI (1971 A) - Morphometric analysis of the rat liver cell in the perinatal perinatal period.
Lab. Invest., 24 : 128-139.
- ROHR H.P., H.P. MICHEL, L. BIANCHI (1971 B) - Ultrastrukturell-morphometrische Untersuchungen an der Rattenleberparenchymzellen nach akuter Alkoolintoxication.
Path. Europ., 6 : 322-341.
- SALTIKOV S.A. (1967) - A stereological method for measuring the specific surface area of metallic powders.
In : Stereology, pp. 63-64. H. Elias Ed., Springer Verlag, New-York.
- SCARPELLI E.M. (1968) - The surfactant system of the lung.
Lea & Febiger, Philadelphia.
- SCHENK R.K. (1967) - Morphometrische Analyse der Umbauvorgänge in der Kompakta des Knochens.
In : Quantative methods in morphology, pp. 199-217.
E.R. Weibel & H. Elias Ed., Springer Verlag, New-York, 1967.
- SCHENK R.K., W.A. MERZ, J. MULLER (1969) - A quantitative histological study of bone resorption in human cancellous bone.
Acta Anat. (Basel) 74 : 44-53.
- SCHERLE W. (1970) - A simple method for volumetry of organs in quantitative stereology.
Mikroskopie (Wien), 26, 57-60.
- SCHWINGER G., E.R. WEIBEL, H.P. KAPLAN (1967) - Pulmonary pathology of oxygen toxicity. III. Electron microscopic and morphometric study of dog and monkey lungs exposed to 98% O₂ at 258 Torr for 7 months and followed by one month recovery at room air.
U.S. Aerospace Med. Res. Lab. AFSC AF 61 (052) - 941, 1967.

- SIEGWART B., P. GEHR, J. GIL, E.R. WEIBEL (1971) - Morphometric estimation of pulmonary diffusion capacity. IV. The normal dog lung.
Resp. Physiol., 13 : 141-159.
- SIPERSTEIN R.H., R.H. UNGER, L.L. MADISON (1968) - Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects, diabetic and prediabetic patients.
J. clin. Invest., 47 : 1973-1999.
- SOBIN S.S., M. INTAGLIETTA, W.G. FRASHER, H.M. TREMER (1966) - The geometry of the pulmonary microcirculation.
Angiology, 17 : 24-30.
- SOBIN S.S., H.M. TREMER, Y.C. FUNG (1970) - Morphometric basis of the sheet-flow concept of pulmonary alveolar microcirculation in the cat.
Circul. Res., 26 : 397-414.
- SOBIN S.S., Y.C. FUNG, H.M. TREMER, T.H. ROSENQUIST (1972) - Elasticity of the pulmonary alveolar microvascular sheet in the cat.
Circul. Res., 30 : 440-450.
- STAUB N.C., W.F. STOREY (1962) - Relation between morphological and physiological events in lung studied by rapid freezing.
J. App. Physiol., 17 : 381-390.
- STAUBLI W., R. HESS, E.R. WEIBEL (1969) - Correlated morphometric and biochemical studies on the liver cell. II. Effects of phenobarbital on rat hepatocytes.
J. Cell Biol., 42 : 92-112.
- THURLBECK W.M., R.G. FRAZER, D.V. BATES (1965) - The correlation between pulmonary structure and function in chronic bronchitis, emphysema and asthma.
Med. Thorac., 22 : 295-303.

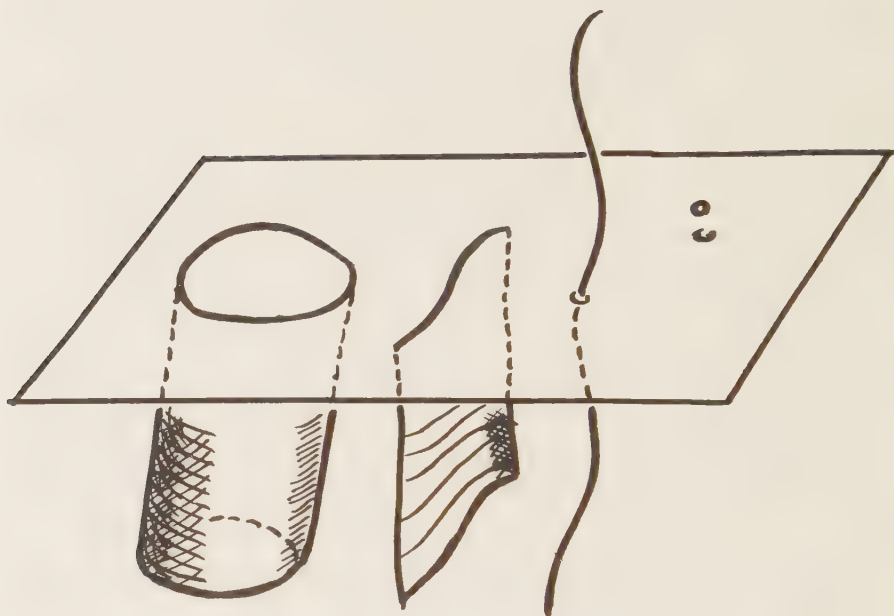
- TOMKEIEFF S.I. (1945) - Linear intercepts, areas and volumes.
Nature (London), 155 : 24.
- TOSCO R. (1971) - L'alvéole pulmonaire. Thèse No 3248 de l'Université de Genève. Ed. Médecine et Hygiène, Genève.
- UNDERWOOD E.E. (1969) - Stereology, or quantitative evaluation of microstructures.
J. Microscopy, 89 : 161-180.
- UNDERWOOD E.E. (1970) - Quantitative stereology.
Addison-Wesley Publ. Co, Reading (Mass.).
- UNTERSEE P., J. GIL, E.R. WEIBEL (1971) - Visualization of extracellular lining layer of lung alveoli by freeze-etching.
Resp. Physiol. 13 : 171-181.
- VILLANUEVA A.R. (1967) - An improved stain for fresh mineralised bone sections, useful in the diagnosis of certain metabolic diseases of bone.
Amer. J. clin. Path., 47 : 78-84.
- VILLANUEVA A.R., Z.F. JAWORSKI, O. HITT, P. SARNSETHSIRI, H.M. FROST (1970)
Cellular-level bone resorption in chronic renal failure and in primary hyperparathyroidism. A tetracycline-based evaluation.
Calcif. Tiss. Res. 5 : 288-304.
- VRACKO R., D.E. STRANDNESS Jr. (1967) - Basal lamina of abdominal skeletal muscle capillaries in diabetics and non diabetics.
Circulation, 35 : 690-700.
- WAGENVOORT C.A. (1960) - Vasoconstriction and medial hypertrophy in pulmonary hypertension.
Circulation, 22 : 535-549.
- WAGENVOORT C.A. (1962) - The pulmonary arteries in infant with ventricular septal defect.
Med. Thorac. 19 : 162-169.

- WAGENVOORT C.A., N. WAGENVOORT (1969) - The pulmonary vasculature in normal cattle at sea level at different ages.
Path. Europ., 4 : 265-273.
- WAGENVOORT C.A., N. WAGENVOORT (1970) - Primary pulmonary hypertension. A pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases.
Circulation, 42 : 1162-1184.
- WEIBEL E.R. (1963) - Morphometry of the human lung.
Springer Verlag, New-York.
- WEIBEL E.R. (1967 A) - Introduction to counting principles.
In : Quantitative methods in morphology, pp. 55-57.
E.R. Weibel & H. Elias Ed., Springer Verlag, New-York,
- WEIBEL E.R. (1967 B) - Automatic sampling stage microscope and data print-out unit.
In : Stereology. H. Elias Ed., pp. 330-331. Springer Verlag, New-York,
- WEIBEL E.R. (1968) - Etudes morphométriques du poumon. Leur méthodologie et leurs applications.
Rev. Tuberc. Pneumol., 32 : 185-206.
- WEIBEL E.R. (1969) - Stereological principles for morphometry in electron microscopic cytology.
Internat. Rev. Cytol., 26 : 235-301.
- WEIBEL E.R. (1970) - Morphometry of pulmonary circulation.
Progr. Resp. Res., 5 : 2-12.
- WEIBEL E.R. (1971 A) - Morphometric estimation of pulmonary diffusion capacity. I. Model and method.
Resp. Physiol., 11 : 54-75.
- WEIBEL E.R. (1971 B) - Oxygen effects on lung cells.
Arch. Int. Med., 128 : 54-56.

- WEIBEL E.R. (1972 A) - Morphometric estimation of pulmonary diffusion capacity. V. Comparative morphometry of alveolar lungs.
Resp. Physiol., 14 : 26-43.
- WEIBEL E.R. (1972 B) - A stereological method for estimating volume and surface of sarcoplasmic reticulum.
J. Microscopy, 95 : 229-242.
- WEIBEL E.R. (1973) - Stereological techniques for electron microscopic morphometry.
In : Principles and Techniques of Electron Microscopy.
M.A. Hayat Ed. Van Nostrand Reinhold Co., New-York.
A paraître.
- WEIBEL E.R., R.A. VIDONE (1961) - Fixation of the lung by formalin steam in a controlled state of air inflation.
Amer. Rev. Resp. Dis., 84 : 856-861.
- WEIBEL E.R., B.W. KNIGHT (1964) - A morphometric study on the thickness of the pulmonary air-blood barrier.
J. Cell Biol., 21, 367-384.
- WEIBEL E.R., G.S. KISTLER, P.R.B. CALDWELL (1965) - Pulmonary pathology of oxygen toxicity. I. Electron microscopic and morphometric study of rat lungs exposed to 98,5 % O₂ at atmospheric pressure.
U.S. Aerospace Med. Res. Lab., AFSC AF 61 (052) - 784.
- WEIBEL E.R., G.S. KISTLER, W.F. SCHERLE (1966 A) - Practical stereological methods for morphometric cytology.
J. Cell Biol., 30 : 23-38.
- WEIBEL E.R., G.S. KISTLER, G. TÖNDURY (1966 B) - A stereological electron microscope study of "tubular myelin figures" in alveolar fluids of rat lungs.
Z. Zellforsch., 69 : 418-427.
- WEIBEL E.R., H. ELIAS (1967) - Introduction to stereology and morphometry.
In : Quantitative methods in morphology, pp. 3-19. E.R. Weibel & H. Elias Ed., Springer Verlag, New-York.

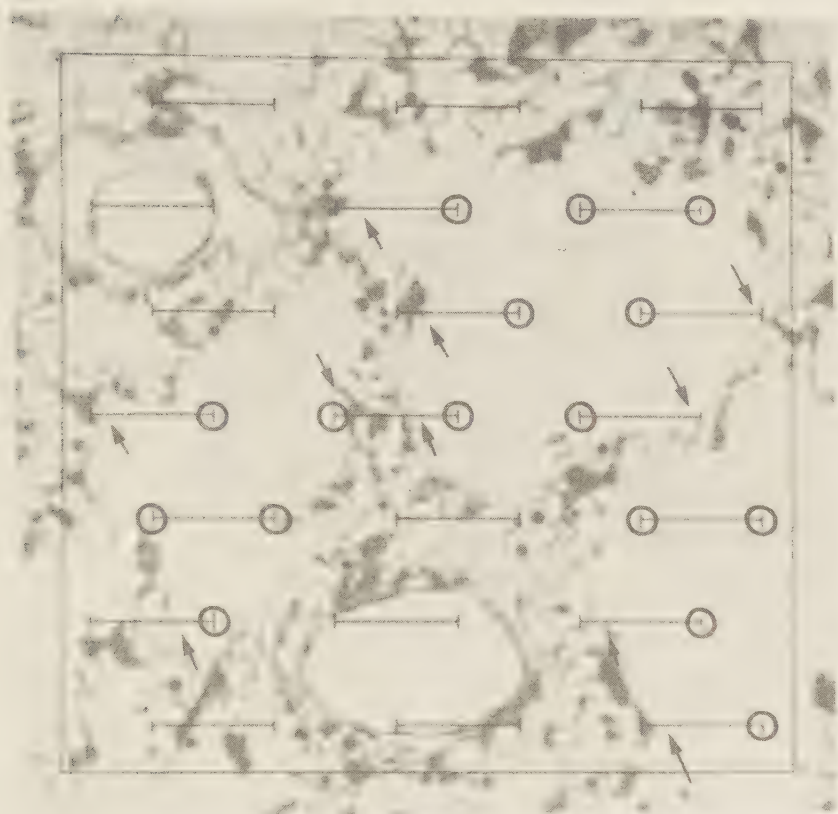
- WEIBEL E.R., W. STAUBLI, H.R. GNÄGI, F.A. HESS (1969) - Correlated morphometric and biochemical studies on the liver cell. I. Morphometric model, stereologic methods and normal morphologic data for rat liver. J. Cell Biol., 42 : 68-91.
- WEIBEL E.R., P. UNTERSEE, J. GIL, M. ZULAUF (1973) - Morphometric estimation of pulmonary diffusion capacity. VI. Effect of varying positive pressure inflation of air spaces.
En préparation.
- WIBO M., A. AMAR-COSTESEC, J. BERTHET, H. BAUFAY (1971) - Electron microscope examination of subcellular fractions. III. Quantitative analysis of the microsomal fractions isolated from rat liver. J. Cell Biol., 51 : 52-70.
- WIDGREN S. (1973) - L'hypertension pulmonaire en relation avec l'absorption d'aminorex. Etude histologique ultrastructurale et morphométrique de 31 cas décédés en Suisse.
Thèse de privat-docent, Genève, Faculté de Médecine.
- WIENER J., A.V. LOUD, D.V. KIMBERG, D. SPIRO (1968) - A quantitative description of cortisone-induced alterations in the ultrastructure of rat liver parenchymal cells. J. Cell Biol. 37 : 47-61.

FIGURE 1 - Réduction d'une dimension par la coupe.



Une section à travers un objet à (n) dimension
donne sur le plan une image à $(n-1)$ dimension.
Voir texte.

FIGURE 2 - Comptage simultané de points et intersections



Après superposition d'une grille-test (WEIBEL & coll., 1966) sur l'image, on compte le nombre de points, ici l'extrémité des lignes-test, tombant dans les structures (densité de volume), et le nombre d'intersections entre les lignes-test et les limites des structures (densité de surface).

○ : Points comptés

↖ : Intersections comptées

FIGURE 3 - Etapes automatisées de la morphométrie

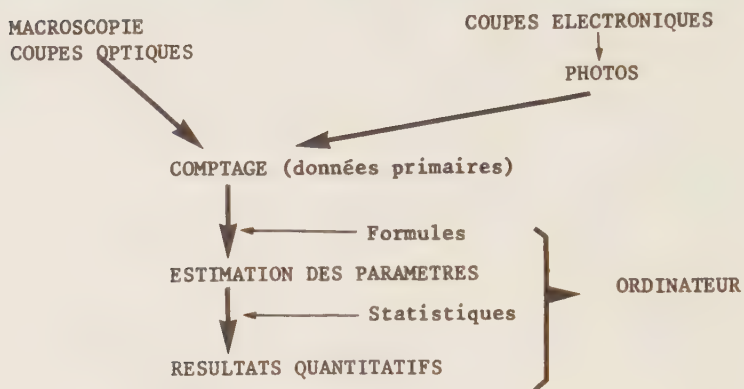


FIGURE 4 - Epaisseur de la barrière air-sang (singe)
D'après KAPANCI & coll., 1969

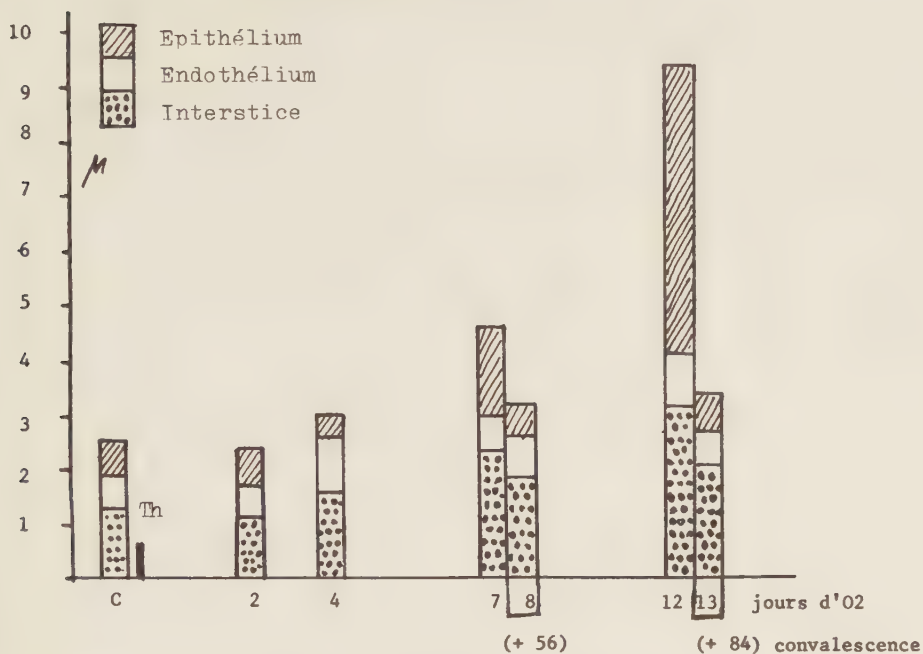


FIGURE 5 - Epaisseur de la barrière air-sang (homme)
D'après KAPANCI & coll., 1972

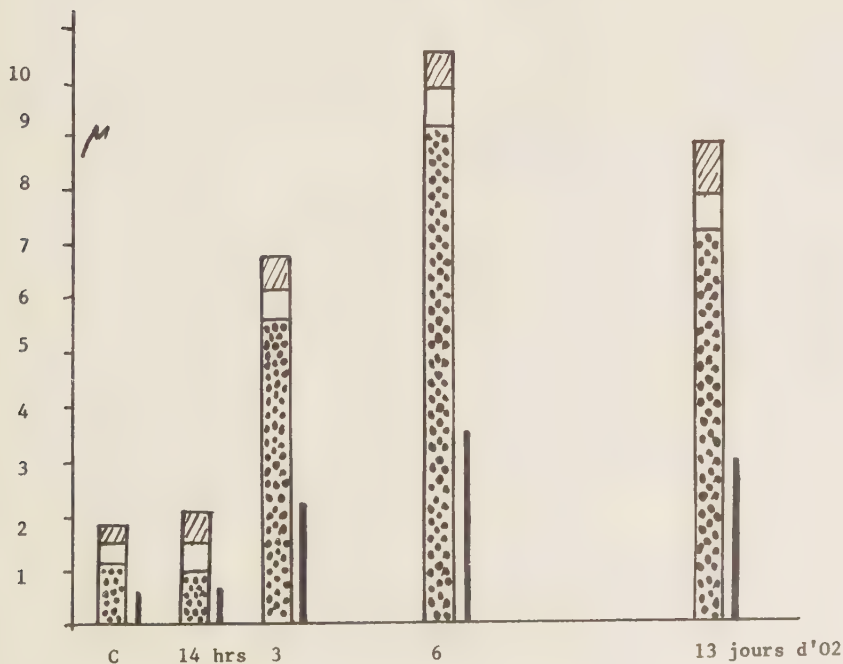


TABLEAU I - Liste et définition des principaux symboles stéréologiques
D'après UNDERWOOD, 1970 et WEIBEL, 1973

SYMBOLE	DIMENSIONS	DEFINITIONS
V	mm^3	Volume de la structure, ou volume-test
S	mm^2	Surface de la structure (interface), pas nécessairement plane.
M = L	mm	Longueur des éléments linéaires des structures.
N	-	Nombre de structure.
D	mm	Dimension linéaire (diamètre des structures).
A	mm^2	Aire de section (plane) ou aire-unité.
L	mm	Longueur de la ligne-test.
P	-	Nombre de points-tests.
B = L	mm	Longueur du contour des profils sur le plan de coupe.
I = P = N	-	Intersections de la surface des structures (contour) avec la ligne-test.
Q = P = N	-	Nombre d'éléments linéaires traversant l'aire-test.
V_V	-	Densité de volume des structures.
S_V	mm^2/mm^3	Densité de surface des structures.
$M_V = L_V$	mm/mm^3	Densité de longueur (longueur des éléments linéaires dans un volume-unité)
N_V	mm^{-3}	Densité de nombre.
A_A	-	Densité d'aire (fraction d'aire occupée par les profils dans l'aire-unité)
$B_A = L_A$	mm/mm^2	Densité de contour dans l'aire-test.
$Q_A = P_A$	mm^{-2}	Densité de transection dans l'aire-test.
N_A	mm^{-2}	Densité numérique des profils dans l'aire-test.
L_L	-	Densité d'intersection sur une ligne-test.
$I_L = P_L = N_L$	mm^{-1}	Densité d'intersection sur une ligne-test.
N_L	mm^{-1}	Nombre d'intersection sur une ligne-test.
P_P	-	Densité de points.

TABLEAU II - Principales formules stéréologiques en morphométrie
Références : voir texte

PARAMETRE CALCULE	FORMULE STEREOLOGIQUE
Densité de volume (V _V)	$V_V = A_A = P_P \quad (1)$
Densité de surface (S _V)	$S_V = 2 \cdot I_L \quad (2)$
Densité de longueur (M _V)	$M_V = 2 \cdot Q_A \quad (3)$
Densité de nombre (N _V)	$N_V = N_A / \bar{D} \quad (4)$
Volume absolu (V)	$V = V_V \cdot V_{\text{tissu analysé}} \quad (5)$
Surface absolue (S)	$S = S_V \cdot V_{\text{tissu analysé}} \quad (6)$
Epaisseur(moyenne arith-métique) ($\bar{t}$) (barrière air-sang)	$\bar{t} = \frac{V_V \text{ (barrière)}}{1/2 \cdot (S_V \text{ alvéol.} + S_V \text{ capil.})} \quad (7)$
Epaisseur (moyenne har-monique) ($\bar{t}_h$) (barrière air-sang)	$\bar{t}_h = 2 / 3 \cdot l_h \quad (8)$ où l_h est la moyenne harmonique des longueurs d'intersection entre une ligne-test et la barrière (mesure directe)
Capacité de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire pour l'O ₂ (D _M)	$D_M = k \cdot \frac{S_{\text{alv.tot.}} + S_{\text{cap.tot.}}}{2 \bar{t}_h} \quad (9)$ où k = coefficient de perméabilité de O₂
Capacité de diffusion du poumon (D _L)	$\frac{1}{D_L} = \frac{1}{D_{\text{surfactant}}} + \frac{1}{D_M} + \frac{1}{D_{\text{plasma}}} + \frac{1}{D_{\text{érythrocyt.}}} \quad (10)$
Courbure moyenne ($\bar{H}$)	$\bar{H} = \frac{T_A \text{ (net)}}{I_L} \quad (11)$ où T_A = différence entre les tangentes $\oplus$ et $\ominus$

TABLEAU III - Données morphométriques du poumon normal.

Les valeurs reportées sont tirées de 16 études, reclassées suivant l'espèce animale, puis comparées au placenta humain. Les chiffres * ont été calculés à partir des données publiées.

Le signe EL indique l'utilisation du microscope électronique pour l'étude morphométrique.

ARTIFICES	E S P E C E	POLOS (6)	V ₁ (cc)	V ₂ (cc)	V ₃ (cc)	V ₄ (cc)	V ₅ (cc)	V ₆ (cc)	V ₇ (cc)	V ₈ (cc)	V ₉ (cc)	V ₁₀ (cc)	V ₁₁ (cc)	V ₁₂ (cc)	V ₁₃ (cc)	V ₁₄ (cc)	V ₁₅ (cc)	V ₁₆ (cc)	V ₁₇ (cc)	V ₁₈ (cc)	V ₁₉ (cc)	V ₂₀ (cc)	V ₂₁ (cc)	V ₂₂ (cc)	V ₂₃ (cc)	V ₂₄ (cc)	V ₂₅ (cc)	V ₂₆ (cc)	V ₂₇ (cc)	V ₂₈ (cc)	V ₂₉ (cc)	V ₃₀ (cc)	V ₃₁ (cc)	V ₃₂ (cc)	V ₃₃ (cc)	V ₃₄ (cc)	V ₃₅ (cc)	V ₃₆ (cc)	V ₃₇ (cc)	V ₃₈ (cc)	V ₃₉ (cc)	V ₄₀ (cc)	V ₄₁ (cc)	V ₄₂ (cc)	V ₄₃ (cc)	V ₄₄ (cc)	V ₄₅ (cc)	V ₄₆ (cc)	V ₄₇ (cc)	V ₄₈ (cc)	V ₄₉ (cc)	V ₅₀ (cc)	V ₅₁ (cc)	V ₅₂ (cc)	V ₅₃ (cc)	V ₅₄ (cc)	V ₅₅ (cc)	V ₅₆ (cc)	V ₅₇ (cc)	V ₅₈ (cc)	V ₅₉ (cc)	V ₆₀ (cc)	V ₆₁ (cc)	V ₆₂ (cc)	V ₆₃ (cc)	V ₆₄ (cc)	V ₆₅ (cc)	V ₆₆ (cc)	V ₆₇ (cc)	V ₆₈ (cc)	V ₆₉ (cc)	V ₇₀ (cc)	V ₇₁ (cc)	V ₇₂ (cc)	V ₇₃ (cc)	V ₇₄ (cc)	V ₇₅ (cc)	V ₇₆ (cc)	V ₇₇ (cc)	V ₇₈ (cc)	V ₇₉ (cc)	V ₈₀ (cc)	V ₈₁ (cc)	V ₈₂ (cc)	V ₈₃ (cc)	V ₈₄ (cc)	V ₈₅ (cc)	V ₈₆ (cc)	V ₈₇ (cc)	V ₈₈ (cc)	V ₈₉ (cc)	V ₉₀ (cc)	V ₉₁ (cc)	V ₉₂ (cc)	V ₉₃ (cc)	V ₉₄ (cc)	V ₉₅ (cc)	V ₉₆ (cc)	V ₉₇ (cc)	V ₉₈ (cc)	V ₉₉ (cc)	V ₁₀₀ (cc)	V ₁₀₁ (cc)	V ₁₀₂ (cc)	V ₁₀₃ (cc)	V ₁₀₄ (cc)	V ₁₀₅ (cc)	V ₁₀₆ (cc)	V ₁₀₇ (cc)	V ₁₀₈ (cc)	V ₁₀₉ (cc)	V ₁₁₀ (cc)	V ₁₁₁ (cc)	V ₁₁₂ (cc)	V ₁₁₃ (cc)	V ₁₁₄ (cc)	V ₁₁₅ (cc)	V ₁₁₆ (cc)	V ₁₁₇ (cc)	V ₁₁₈ (cc)	V ₁₁₉ (cc)	V ₁₂₀ (cc)	V ₁₂₁ (cc)	V ₁₂₂ (cc)	V ₁₂₃ (cc)	V ₁₂₄ (cc)	V ₁₂₅ (cc)	V ₁₂₆ (cc)	V ₁₂₇ (cc)	V ₁₂₈ (cc)	V ₁₂₉ (cc)	V ₁₃₀ (cc)	V ₁₃₁ (cc)	V ₁₃₂ (cc)	V ₁₃₃ (cc)	V ₁₃₄ (cc)	V ₁₃₅ (cc)	V ₁₃₆ (cc)	V ₁₃₇ (cc)	V ₁₃₈ (cc)	V ₁₃₉ (cc)	V ₁₄₀ (cc)	V ₁₄₁ (cc)	V ₁₄₂ (cc)	V ₁₄₃ (cc)	V ₁₄₄ (cc)	V ₁₄₅ (cc)	V ₁₄₆ (cc)	V ₁₄₇ (cc)	V ₁₄₈ (cc)	V ₁₄₉ (cc)	V ₁₅₀ (cc)	V ₁₅₁ (cc)	V ₁₅₂ (cc)	V ₁₅₃ (cc)	V ₁₅₄ (cc)	V ₁₅₅ (cc)	V ₁₅₆ (cc)	V ₁₅₇ (cc)	V ₁₅₈ (cc)	V ₁₅₉ (cc)	V ₁₆₀ (cc)	V ₁₆₁ (cc)	V ₁₆₂ (cc)	V ₁₆₃ (cc)	V ₁₆₄ (cc)	V ₁₆₅ (cc)	V ₁₆₆ (cc)	V ₁₆₇ (cc)	V ₁₆₈ (cc)	V ₁₆₉ (cc)	V ₁₇₀ (cc)	V ₁₇₁ (cc)	V ₁₇₂ (cc)	V ₁₇₃ (cc)	V ₁₇₄ (cc)	V ₁₇₅ (cc)	V ₁₇₆ (cc)	V ₁₇₇ (cc)	V ₁₇₈ (cc)	V ₁₇₉ (cc)	V ₁₈₀ (cc)	V ₁₈₁ (cc)	V ₁₈₂ (cc)	V ₁₈₃ (cc)	V ₁₈₄ (cc)	V ₁₈₅ (cc)	V ₁₈₆ (cc)	V ₁₈₇ (cc)	V ₁₈₈ (cc)	V ₁₈₉ (cc)	V ₁₉₀ (cc)	V ₁₉₁ (cc)	V ₁₉₂ (cc)	V ₁₉₃ (cc)	V ₁₉₄ (cc)	V ₁₉₅ (cc)	V ₁₉₆ (cc)	V ₁₉₇ (cc)	V ₁₉₈ (cc)	V ₁₉₉ (cc)	V ₂₀₀ (cc)	V ₂₀₁ (cc)	V ₂₀₂ (cc)	V ₂₀₃ (cc)	V ₂₀₄ (cc)	V ₂₀₅ (cc)	V ₂₀₆ (cc)	V ₂₀₇ (cc)	V ₂₀₈ (cc)	V ₂₀₉ (cc)	V ₂₁₀ (cc)	V ₂₁₁ (cc)	V ₂₁₂ (cc)	V ₂₁₃ (cc)	V ₂₁₄ (cc)	V ₂₁₅ (cc)	V ₂₁₆ (cc)	V ₂₁₇ (cc)	V ₂₁₈ (cc)	V ₂₁₉ (cc)	V ₂₂₀ (cc)	V ₂₂₁ (cc)	V ₂₂₂ (cc)	V ₂₂₃ (cc)	V ₂₂₄ (cc)	V ₂₂₅ (cc)	V ₂₂₆ (cc)	V ₂₂₇ (cc)	V ₂₂₈ (cc)	V ₂₂₉ (cc)	V ₂₃₀ (cc)	V ₂₃₁ (cc)	V ₂₃₂ (cc)	V ₂₃₃ (cc)	V ₂₃₄ (cc)	V ₂₃₅ (cc)	V ₂₃₆ (cc)	V ₂₃₇ (cc)	V ₂₃₈ (cc)	V ₂₃₉ (cc)	V ₂₄₀ (cc)	V ₂₄₁ (cc)	V ₂₄₂ (cc)	V ₂₄₃ (cc)	V ₂₄₄ (cc)	V ₂₄₅ (cc)	V ₂₄₆ (cc)	V ₂₄₇ (cc)	V ₂₄₈ (cc)	V ₂₄₉ (cc)	V ₂₅₀ (cc)	V ₂₅₁ (cc)	V ₂₅₂ (cc)	V ₂₅₃ (cc)	V ₂₅₄ (cc)	V ₂₅₅ (cc)	V ₂₅₆ (cc)	V ₂₅₇ (cc)	V ₂₅₈ (cc)	V ₂₅₉ (cc)	V ₂₆₀ (cc)	V
-----------	-------------	-----------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	---------------

TABEAU IV - Morphométrie de l'emphysème : tableau synoptique

PARAMETRE	CENTRO-LOBULAIRE	PANACINEUX
V pulm.tot.	♂ D.H2.B.	♂♂♂ D.H2.B.
V alvéol.(sacs)	= ou ♂ D.H2.B.	♂♂♂ D.H2.B.
V canaux alv.	♂♂♂ D.H2.B.	♂ D.H2.B.
S alv.tot.	♂ D.H2.B.	♂♂♂ D.H2.B.
Nb alv.	♂ D.H2.B.	♂♂♂ D.H2.B.
HTVD (100 g)	♂♂ D.H1.H2.	♂ H1.H2.B.

HTVD (100 g.) = hypertrophie ventriculaire droite de plus
de 100 g (partie libre du ventricule)

D. = DUNNILL, 1965
H1. = HICKEN & coll., 1966 A.
H2. = HICKEN & coll., 1966 B.
B. = BIGNON & coll., 1968.

TABLEAU V - Données morphométriques du foie normal (rat)

AUTEURS	V_v eh	V_v h	V_v cy	V_v RE	S_v RE m^2/cm^3	V_v RER	S_v RER m^2/cm^3	V_v REL	S_v REL m^2/cm^3	V_v mi	S_v int m^2/cm^3	S_v ext m^2/cm^3
BAUDHIN & coll. 67										0,141	2,46	0,92
WIBO & coll. 71					7,9							
LOUD & coll. 68			0,77		7,20		4,30		2,90	0,191		
WEIBEL & coll. 69	0,169	0,831	0,771	0,128	10,9	0,078	6,25	0,049	4,65	0,181	5,88	1,46
ROHR & coll. 71	0,126	0,873	0,801	0,191		0,058		0,133		0,207	3,43	0,73

V_v eh = extrahépatocytaire
 S_v int = mitochondries (surface interne)

V_v h = hépatocytaire
 S_v ext = mitochondries (surface externe)

V_v cy = cytoplasme

V_v RE = reticulum endoplasmique

V_v RER = reticulum endoplasmique rugueux

V_v REL = reticulum endoplasmique lisse

V_v REL

TABEAU VI - Données morphométriques de l'os spongieux : vieillissement

AUTEURS	SEXE	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79	80 - ..
MERZ & coll., 70	M + F	0,228	0,221	0,210	0,196	0,191	0,171	
COURPRON & coll., 71	M F	0,217 0,225	0,196 0,211	0,195 0,218	0,185 0,203	0,166 0,136	0,163 0,152	0,180 0,130
BORDIER & coll., 73	M + F		0,235	0,212	0,183	0,178	0,164	
MEUNIER & coll. in : BORDIER 73	M + F	0,217	0,198	0,199	0,185	0,153	0,150	0,154
DUNNILL & coll. 67 (vertèbre)	M F	0,253 0,248	0,259 0,281	0,255 0,231	0,233 0,191	0,220	0,216 0,196	0,209 0,183

Variation, en fonction de l'âge, de la densité d'os trabéculaire (V trab), jugée sur des prélèvements de la crête iliaque, chez l'homme. L'étude de DUNNILL & coll., 1967, porte sur l'os spongieux des vertèbres.

TABEAU VII - Données morphométriques de l'os spongieux : vieillissement

AGE	V _v trab	S _v trab cm ² /cm ³	S/V _v trab cm ² /cm ³	V _v oïde	S _v oïde % de S _v trab	S _v oblact % de S _v trab	S _v éros % de S _v trab	S _v oclact % de S _v trab
20 - 29	0,228	38,9	173	0,058	13,8	5	5,3	0,5
30 - 39	0,221	37,0	172	0,050	11,6	5	6,3	0,5
40 - 49	0,210	34,2	175	0,047	13,1	3,8	7,5	0,6
50 - 59	0,196	33,1	174	0,055	17,1	5,2	6,1	0,5
60 - 69	0,191	33,6	170	0,048	17,1	5	8,0	0,5
70 - 79	0,171	29,7	171	0,047	20,5	3,5	5,8	0,6

Variations, en fonction de l'âge, de différents paramètres, jugés sur des prélèvements de la crête iliaque, chez l'homme.

Tiré des travaux de SCHENK & coll., 1969; MERZ & coll., 1970 A, 1970 B.

trab = os trabéculaire

oïde = ostéoïde

oblact = ostéoïde recouverte d'ostéoblastes

éros = érosion (lacunes de Howship, vides ou non)

oclact = ostéoclastes (lacunes de Howship contenant des ostéoclastes)

TABLEAU VIII - Champs d'application de la morphométrie : survol de la littérature

AUTEURS	CONTENU DE L'ARTICLE	REFERENCE
HAUG H. ELIAS H. & coll. TREFF W.M. MANNE N.H. HAUG H. PYSH J.J. TREFF W.M. & coll.	Neuroanatomie (général) Circonvolutions cérébrales Nb cellules sous-cortic. Neurones : surf. & vol. Neurones : paramètres SNC : Espaces extracell. ! Fibres du SNC	Progr. Brain Res., <u>33</u> : 113-127 (1970) Physiol. Rev., <u>51</u> : 158-200 (1971) in : Quant. M.M.*, pp. 79-86 (1967) J. Comp. Neur., <u>126</u> : 75-90 (1966) J. Microscopy, <u>95</u> 165-180 (1972) in : Stereology**, pp. 61-62 (1967) J. Microscopy <u>95</u> : 337-343 (1972)
GILMOUR J.R. & coll. FLODERUS S. KALISNIK M. CARPENTER A.M. & coll.	Poids parathyroïdes Hypophyse Thyroïde : index d'activat. Pancréas : granules beta	J. Path. Bact., <u>44</u> : 431 (1937) Acta Path.Microb.Scand. suppl. 53 (1944) J. Microscopy, <u>95</u> : 345-348 (1972) in : Stereology**, pp. 189-190 (1967)
FUCHS A. & coll. BURRI P. & coll.	Cell.endothéliales (ultrastructure) Cell.endothéliales (effet de l'adrénaline)	Z. Zellforsch., <u>73</u> : 1-9 (1966) Z. Zellforsch., <u>88</u> : 426-440 (1968)
ELIAS H. & coll.	Rein : glomérule (homme)	in : Quant. M.M.*, pp. 130-166 (1967)
WEIBEL E.R. PAJER J.	Muscle strié (sarcoplasme) Myocarde : syst.transverse	J. Microscopy, <u>95</u> : 229-242 (1972) J. Cell Biol., <u>50</u> 233-237 (1971)
SCHRODER H.E. & coll. SAUTER L.S. & coll.	Epithélium stratifié (gencive) Epithélium stratifié (peau et testostérone)	J. Microscopy, <u>92</u> : 179-198 (1970) Dermatologia, <u>143</u> : 174-183 (1971)
WASSERMANN F. & coll.	Tissu adipeux	in : Quant. M.M.*, pp. 46-52 (1967)
SIPERSTEIN M.D. & coll. VRACKO R. & coll.	Capillaires : membranes basales (diabète) Capillaires : membranes basales	J. Clin.Invest., <u>47</u> : 1973-1999 (1968) Circulation, <u>35</u> : 690 (1967)
HILLIARD J.E.	Microscop. à balayage	J. Microscopy, <u>95</u> : 45-58 (1972)

*Quant.M.M. = Quantitative Methods in Morphology
E.R. WEIBEL & H. ELIAS éditeurs
Springer-Verlag, New-York, 1967.

**Stereology = Stereology. Proceedings of the Second International
Congress for Stereology, Chicago.
H. ELIAS éditeur
Springer-Verlag, New-York, 1967

